REVISTA DO INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL DE SÃO PAULO

C.S.A. 121

Inst. Med. trop. São Paulo, vol. 2, n.º 6, p. 291 - 352 - Índices ★ Nov. / Dez., 1960

O caminho certo na terapia da amebíase...

DIANTIL

(Clorbetamida)

Amebicida não-metálico...

de ação intensa...

com doses reduzidas

"Diantil é um amebicida sintético não-metálico que se caracteriza por grande atividade e baixa toxicidade". *E. W. Dennis e D. A. Berberian, Antibiotics & Chemotherapy, 6:554, maio, 1954.*

"O que mais sobreleva notar, no tratamento com Diantil, é sua perfeita tolerância." *D. T. Lucena e R. J. Marques, Revista Brasileira de Medicina, vol. XIII, n.º 11, nov. 1955.*

Comprimidos contendo 0,5 g de N-(2,4-diclorobenzil)-N-(2-hidroxietil) dicloroacetamida. Caixas de 24

DIANTIL Marca registrada é um produto **WINTHROP**

WINTHROP

Distribuidores: The Sydney Ross Co., Av. Rio Branco, 251, 11.º and., Rio de Janeiro

D 11 - 60

Galeria de Tropicalistas Brasileiros

HENRIQUE BEAUREPAIRE ARAGÃO

Nascido a 21 de dezembro de 1879, na cidade de Niterói (Estado do Rio de Janeiro), fêz seus estudos no Rio de Janeiro, formando-se em 1905 pela Faculdade Nacional de Medicina.

Ainda estudante iniciou suas atividades no Instituto Oswaldo Cruz, onde preparou tese de doutoramento. Desde então sua vida científica estêve intimamente vinculada a êste centro de medicina experimental, o qual viu crescer de modesto laboratório, instalado na fazenda de Manguinhos, ao renomado Instituto em que se tornou. Nêle ocupou sucessivamente os cargos de assistente, chefe de serviço, professor e diretor.

Durante os anos de 1909 e 1910 estêve em comissão de estudos na Europa, especialmente na França e na Alemanha, estagiando no Instituto Zoológico de Munich e na Estação Russa de Biologia Marinha, de Villefranche.

Sua produção científica, extensa e variada, cobre campos tão diversos como os da biologia, da sistemática, da epidemiologia e da profilaxia de doenças parasitárias do homem e dos animais, destacando-se os trabalhos sôbre o ciclo evolutivo do *Haemoproteus columbae*, sôbre amebas de vida livre e do intestino humano, sôbre a varíola, o alastrim e a varicela; sôbre leishmaniose tegumentar, granuloma venéreo, mixoma do coelho, carrapatos brasileiros e muitos outros assuntos.

Sua descoberta do ciclo de *Haemoproteus columbae*, obra que se tornou clássica, pode ser considerada o marco inicial das investigações que conduziram ao conhecimento do ciclo exoeritrocitário dos plasmódios humanos, pois pela primeira vez se demonstrava o fato de parasitarem os hemosporídeos outras células, além das hemácias.

No campo da virulogia, pôde individualizar os agentes etiológicos do alastrim e da varicela (1911), além de criar a prova de proteção em macacos Rhesus para o diagnóstico retrospectivo da febre amarela. Descobriu o agente causal do mixoma dos coelhos e a transmissão da doença por mosquitos (1943), deduzindo dêsses fatos um método biológico de luta contra os roedores que assolavam as plantações na Austrália. A introdução da mixomatose naquele país, por recomendação de Aragão, permitiu, a partir de 1950, o aparecimento de surtos epizoóticos altamente mortíferos que reduziram consideràvelmente a população de coelhos, os quais constituíam praga agrícola de grande importância econômica.

Preparando a vacina contra a espiroquetose das aves, empregou pela primeira vez o formol como esterilizante de vacinas.

Foi ainda o primeiro autor a demonstrar a transmissibilidade da *Leishmania braziliensis* por *Phlebotomus*, mediante a inoculação, em cão, de triturado de *Ph. intermedius* naturalmente infectado, capturado em um foco do Rio de Janeiro. O trabalho, publicado em 1922, seguia de muito perto o registro feito por Sergent, na Argélia, sôbre a transmissão da *L. tropica* pelos flebótomos.

Aragão estudou longa e cuidadosamente os ixodídeos brasileiros, devendo-se a êle a sistemática dos nossos carrapatos, além da descrição de várias espécies novas.

Como Diretor do Instituto Oswaldo Cruz (1942-1949) ampliou suas dependências, instalou novas secções científicas e técnicas, organizou centros de estudos para a moléstia de Chagas em Minas Gerais, para a bouba no Estado do Rio de Janeiro e para a esquistossomose em Pernambuco.

Aposentou-se em 1950, por atingir a idade limite, quando o Govêrno lhe outorgou o título de Diretor Emérito do Instituto Oswaldo Cruz.

Foi Membro de Honra da "Societé de Pathologie Exotique" de Paris, Membro da "Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene" de Londres, Membro Honorário da Academia Nacional de Medicina, Presidente de Honra da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência, Membro do Conselho Nacional de Saúde e possuidor de numerosos outros títulos ilustres.

O Instituto de Medicina Tropical de Hamburgo conferiu-lhe a medalha Nocht, pelo valor de seus trabalhos.

Faleceu em 26 de fevereiro de 1956.

L. Rey

Gallery of Brazilian Tropicalists

HENRIQUE BEAUREPAIRE ARAGÃO

Henrique Beaurepaire Aragão was born 1879 in Niterói (State of Rio de Janeiro) and studied in Rio de Janeiro at the National Faculty of Medicine, where he took his degre in 1905.

While still at the University he started scientific activities at the Instituto Oswaldo Cruz, where he prepared his doctorate thesis. Since then his scientific life has been closely interwoven with this center of experimental medicine, which he saw grow from a modest laboratory, at the Manguinhos farm, into the renowned institution it is now. There he was engaged successively as Assistant, Chief of Department, Professor and Director.

During 1909 and 1910 he went on a study commission to Europe; he studied at the Zoological Institute of Munich and at the Russian Station of Marine Biology, in Villefranche.

Aragão's scientific work, an extensive and varied one, extends over so diverse fields as the biology, systematics, epidemiology and prophylaxis of human and animal parasitic diseases. Special attention should be drawn to his papers on the life-cycle of *Haemoproteus columbae*, as well as on the amoebae of the human intestines, also on smallpox, alastrim and chickenpox, American leishmaniasis, venereal granuloma, myxoma of the rabbit, Brazilian ticks and on many other subjects.

His discovery of the cycle of *Haemoproteus columbae*, a classic work nowadays, may be considered as the initial mile-stone on the investigations that led to the knowledge of the exo-erythrocytic cycle of the human plasmodia, because for the first time it was demonstrated that the haemosporidia do parasitize other cells besides erythrocytes.

As concerns Virology, Aragão has been able to individualize the etiologic agents of alastrim and chickenpox (1911), besides establishing the protection test in Rhesus monkeys for the retrospective diagnosis of yellow fever. He also discovered the etiologic agent of rabbit's myxoma and the transmission of the disease by mosquitoes (1943). These facts enabled him to draw a biological method for the control of the rodents that destroyed Australia's plantations. The introduction of myxomatosis in that country, by Aragão's advice, led to exceedingly deadly epizootic epidemics which, since 1950, considerably reduced the rabbit population.

Aragão was the first to employ formol as a vaccine sterilizer, while preparing a vaccine against the spirochaetosis of birds. He was also the first to demonstrate the possibility of transmission of *Leishmania braziliensis* by *Phlebotomus*, inoculating a dog with a trituration of *Ph. intermedius*, naturally infected, captured in a focus in Rio de Janeiro. This paper, published in 1922, closely followed a report by Sergent on the transmission of *L. tropica* by *Phlebotomus*, in Algeria.

Aragão has studied minutely the Brazilian *Ixodidae*, the systematics of our ticks being due to him, besides the description of many new species.

As Diretor of the Instituto Oswaldo Cruz (1942-1949) he increased its working space, also installed new scientific and technical departments, organized centers for the study of Chagas' disease in the State of Minas Gerais, yaws in the State of Rio de Janeiro, and schistosomiasis in the State of Pernambuco.

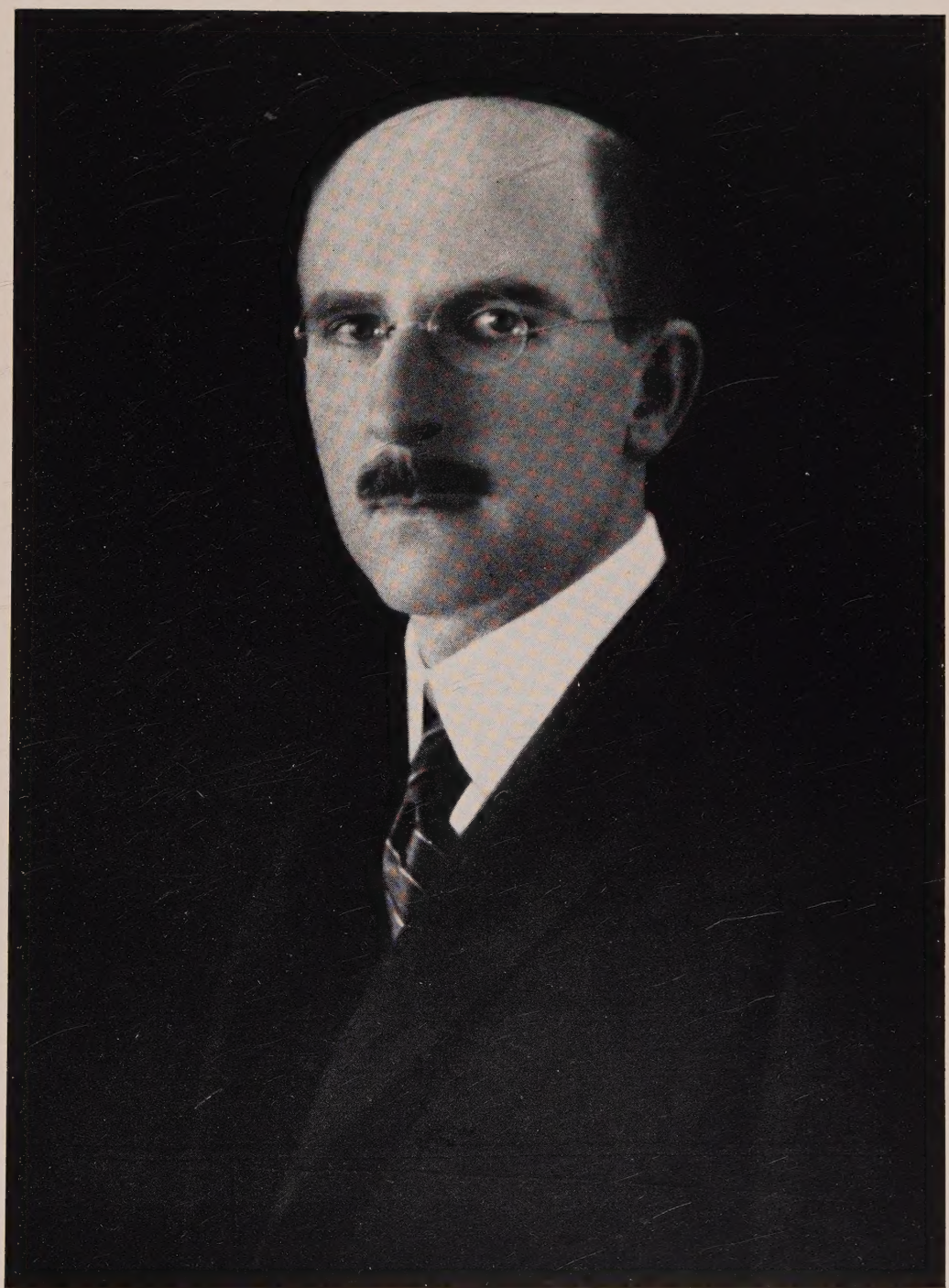
In 1950 Aragão retired, having attained the age limit for public service in Brazil; on this occasion he was awarded the title of *"Professor Emeritus"* of the Instituto Oswaldo Cruz.

He was a member of the "Société de Pathologie Exotique" (Paris), the "Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene" (London), honorary member of the "Academia Nacional de Medicina" (Rio de Janeiro), honorary president of the "Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência" (Brazilian Association for the Advancement of Science), member of the "Conselho Nacional de Saúde" (National Council of Health), besides holding a great many other illustrious titles.

The Hamburg "Tropeninstitut" (Institute of Tropical Medicine) awarded Aragão the Nocht Medal for his valuable contributions to science.

He died on February, 26th, 1956.

L. Rey



Rev. Inst. Med. trop. São Paulo
2(6):295-304, novembro-dezembro 1960

HEPATITE DE CÉLULAS GIGANTES NA CRIANÇA: ESTUDO CLÍNICO-PATOLÓGICO DE DEZESSEIS CASOS, COM ESPECIAL REFERÊNCIA À SUA POSSÍVEL EVOLUÇÃO PARA A CIRROSE

Maria Adelaide Gonçalves Borges [1] e Thales de Brito [2]

RESUMO

Foram estudados dezesseis casos de hepatite de células gigantes sob o ponto de vista clínico e patológico. Clìnicamente, o mais importante diagnóstico diferencial é com as atresias das vias biliares e nossa experiência demonstra que a intubação duodenal fornece os dados mais fundamentais para a separação entre estas duas entidades. O tratamento não afeta a evolução da hepatite para a cura, cronificação ou morte.

O estudo anátomo-patológico comprovou, nos casos típicos, achados morfológicos anteriormente descritos na literatura. Entretanto, parece-nos que o pigmento visto nas células hepáticas é mais biliar que hemossiderótico. O espessamento difuso da rede reticular foi visto por nós apenas no caso que evoluiu para cirrose.

Pudemos acompanhar, através de punções-biopsias sucessivas um caso de recrudescência de hepatite de células gigantes que evoluiu para cirrose "colangiolótica (Rössle)". Desta maneira, esta forma de hepatite deve ser considerada como um dos agentes etiológicos das cirroses da infância.

INTRODUÇÃO

Nos últimos 9 anos ficou estabelecido que uma das causas de icterícia obstrutiva na infância é a entidade clínico-patológica caracterizada pela transformação gigantocelular do parênquima hepático, que parece ser específica da hepatite neonatal [5, 6, 7, 22, 23].

O presente trabalho tem como finalidade apresentar nossa experiência desta entidade, baseada em 16 casos estudados clínica e anátomo-patològicamente através de punções biopsias do fígado. Merece especial referência um dêstes casos, cuja evolução para a cirrose, num curto espaço de tempo, foi seguida por nós através de punções hepáticas sucessivas.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudadas 16 crianças cujas idades variaram entre 1 dia e 5 meses, no momento da admissão à Clínica Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Serviço do Prof. P. Alcântara). Constituíram dados constantes da anamnese a icterícia, fezes acólicas ou pouco coradas e urina hipercorada, manchando a roupa.

(1) Pediatra (Clín. Pediátrica do Hosp. das Clínicas da Fac. de Medicina da Univ. São Paulo — Prof. P. Alcântara).

(2) Patologista (Inst. de Medicina Tropical de São Paulo e Dep. de Microbiologia e Imunologia da Fac. de Medicina da Univ. São Paulo — Prof. C. S. Lacaz).

Foram feitas uma ou mais punções biopsias do fígado em todos os casos. O material foi fixado em líquido de Helly ou em formalina e incluído em parafina, de acôrdo com a técnica usual. Os blocos foram cortados numa espessura de 5 a 6 micra e corados de rotina pela hematoxilina-eosina e PAS ("periodic acid-Schiff reaction"). Em quase todos os casos foi feita a impregnação pela prata através da técnica de Laidlaw (contracorada com o van Gieson), e a pesquisa do pigmento férrico pela técnica de Perls.

RESULTADOS

Os dados clínicos e laboratoriais mais importantes verificados em nossos 16 casos estão resumidos no Quadro.

Vemos que a maioria dos casos teve alta com cura ou melhora clínica. O critério de cura baseou-se no desaparecimento da icterícia, da hépato e esplenomegalia e na normalização da bilirrubinemia. Os casos melhorados tiveram alta com bilirrubinemia ainda em níveis superiores aos normais, se bem que bastante diminuídos em relação à

QUADRO

Presença de icterícia	100,0%
Início da icterícia:	
Primeiro mês	45,0%
Entre 2 e 3 meses	50,0%
Quarto mês	5,0%
Hepatomegalia	100,0%
Esplenomegalia	62,0%
Bilirrubinemia aumentada	93,0%
Pigmentos biliares na urina	92,0%
Ausência de urobilinogênio urinário	69,0%
Estercobilina nas fezes	60,0%
Positividade dos testes de floculação:	
Hanger	30,0%
Turvação do timol	53,0%
Floculação do timol	25,0%
Fosfatase alcalina aumentada	36,0%
Bile no duodeno, pela intubação	81,0%
Aumento da transaminase G.O.T.	100,0%
Evolução:	
Melhora clínica	50,0%
Cura clínica	31,0%
Evolução para cirrose	6,0%
Óbito	12,5%

admissão e com decréscimo do tamanho e consistência do fígado e do baço.

Em relação à presença de icterícia nos familiares, em um dos 16 casos a mãe apresentou icterícia do 4.º ao 7.º mês de gestação. Tivemos 4 casos de gêmeos dentre os 16, sendo que 2 ficaram ictéricos na mesma época (casos 6 e 9); nos outros 2, a icterícia se instalou em apenas um dos gêmeos (casos 2 e 10).

Os 16 casos foram tratados com leite desengordurado, antibióticos e vitaminas. Corticosteróide (Prednisona) foi usado em 6 casos. Dêstes, 4 evoluíram bem (casos 8, 14, 15 e 18); dois casos, contudo, não se beneficiaram do corticosteróide nem de intubações duodenais repetidas, evoluindo um para o óbito e o outro para a cirrose (casos 9 e 12, respectivamente). Nos 9 casos restantes houve também um óbito.

O exame histopatológico demonstrou, em 8 casos típicos, uma quase total transformação do parênquima hepático, que se mostra substituído por células hepáticas gigantes multinucleadas (Fig. 1 A). Como o nome diz, são células grandes, com dois, quatro ou mais núcleos de nucléolos por vêzes bem evidentes, citoplasma abundante e rarefeito perifèricamente, dando à célula aspecto claro. Na proximidade dos núcleos, entretanto, observa-se condensação citoplasmática (Fig. 2). Verifica-se também no citoplasma, grumos grosseiros de pigmento amarelo acastanhado, que, por vêzes, dá leve reação positiva com a técnica de Perls. Entretanto, na maior parte das células e dos casos, a reação foi francamente negativa, mostran-

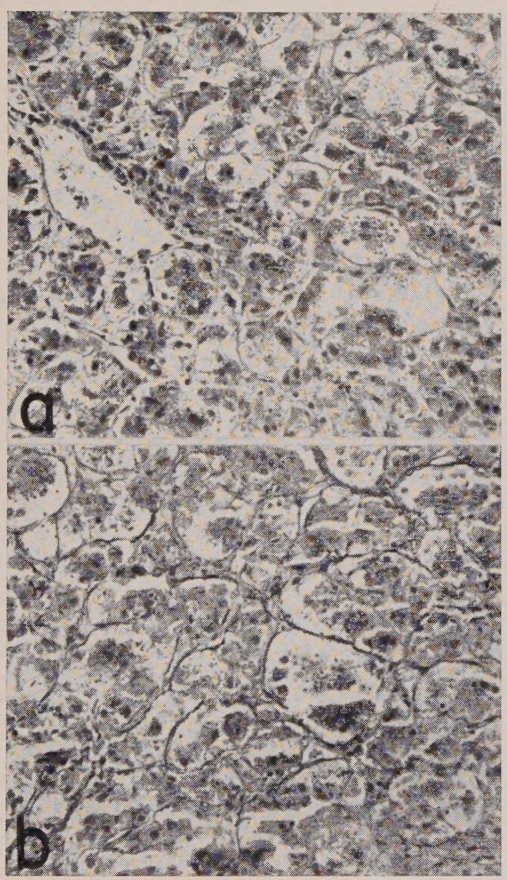


Fig. 1 — A — Caso típico de hepatite de células gigantes. Observa-se a transformação difusa giganto-celular do parênquima hepático (HE, 80×). — B — Aspecto da rede reticular dêste caso: não se observam áreas de espessamento grosseiro da mesma (Laidlaw, 80×).

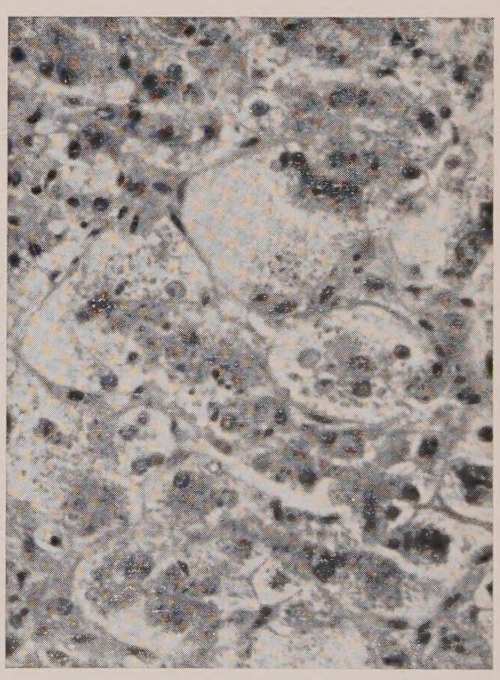


Fig. 2 — Aspecto das células gigantes hepáticas: rarefação do citoplasma e retenção biliar. Notar a condensação basofílica junto aos núcleos (HE, 240×).

do que se trata provàvelmente de pigmento biliar.

Ao lado de células gigantes com a morfologia descrita, observaram-se agrupamentos nodulares de células hepáticas cercando abertura central que corresponde ao colangiolo, de citoplasma também rarefeito, núcleos de nucléolos proeminentes, mas de limites celulares indecisos.

Raras células hepáticas apresentaram-se degeneradas ou totalmente necróticas. O estudo do glicogênio através do PAS demonstrou que, nas células gigantes, encontra-se glicogênio no citoplasma, por vêzes em grande quantidade; êste achado possìvelmente contribuía para explicar a rarefação citoplasmática difusa vista pela hematoxilina-eosina. Entretanto, células há em que o glicogênio se mostra quase que totalmente ausente.

Além da retenção biliar intracitoplasmática, foi freqüente o encontro de trombos biliares colangiolares no centro dos lóbulos. As células de Kupffer apresentaram-se hiperplasiadas, de citoplasma bem visível e núcleo vesiculoso. Por vêzes elas continham pigmento amarelo-acastanhado, que dá reação positiva para ferro. Nos sinusóides observaram-se, algumas vêzes, focos hematopoiéticos.

Os espaços portais freqüentemente revelaram infiltrado inflamatório histiocítico-linfocitário, raramente de mistura com poucos eosinófilos. Os ductos biliares maiores apresentaram-se de estrutura conservada. Às vêzes verificaram-se ductos de junção proeminentes na periferia do espaço portal. Um caso revelou agrupamentos de histiócitos nos espaços portais, contendo no citoplasma pigmento amarelo-acastanhado, PAS positivo.

O estudo da rede reticular mostrou, nos casos típicos, condensação focal da mesma na periferia do espaço porta e no centro do lóbulo, principalmente em tôrno das células gigantes hepáticas (Fig. 1 B).

A tendência anatômica para a cura, vista em 4 dos nossos casos, foi caracterizada pela progressiva volta do parênquima hepático ao normal, com desaparecimento das células gigantes. Estas permanecem mais tempo na porção centro-lobular. A hiperplasia das células de Kupffer também permaneceu por certo tempo. O infiltrado portal, muito embora inicialmente de pequena intensidade, conservou-se durante a evolução para a cura. Em 3 outros casos verificou-se apenas hiperplasia retículo-endotelial, infiltrado portal e retenção biliar intracitoplasmática, como vestígios da hepatite demonstrada clìnicamente.

Merece referência à parte um caso (10) que foi seguido por nós desde o primeiro dia de vida até o 8.º mês, e mostrou, apesar das medidas terapêuticas adotadas, evolução progressiva para cirrose difusa. Trata-se de paciente do sexo masculino, de raça prêta, nascido de parto pélvico no Hospital das Clínicas, de prenhez gemelar de têrmo, pesando 1.525 g. Surgiu icterícia no 4.º dia de vida e que regrediu espontâneamente no 16.º dia. No 20.º dia reapareceu a icterícia, acompanhada de fígado palpável a um dedo do rebordo costal, baço não palpável, fezes esbranquiçadas e urina manchando a roupa. Manteve-se inalterado até o 41.º dia, quando foi feita a *primeira biopsia hepática*. A criança teve alta com 70 dias, sendo que a icterícia era discreta por essa ocasião. Cinco dias após a alta intensificou-se novamente a icterícia e as fezes ficaram descoradas, sendo reinternado 4 dias depois por apresentar diarréia e vômitos. Pesava então 2.450 g e o fígado era palpável a 1,5 dedos abaixo do rebordo costal, mole. Baço não palpado. Apesar do tratamento com corticosteróides, a evolução foi má, com acentuação da icterícia (BDI = 13 mg, BT = 25 mg%). Foi feita uma *segunda biopsia hepática* quando a criança tinha 3 meses e 14 dias de idade. Foi recomeçado o tratamento com corticosteróides, desta vez com melhora da icterícia do paciente. Entretanto o fígado era palpável a 3 dedos abaixo do rebordo costal, de consistência dura quando o paciente teve alta. O baço nunca foi palpável. *Duas outras punções biopsias do fígado foram realizadas*, uma quando o paciente tinha 7,5 e outra 8,5 meses de idade.

O exame histopatológico da primeira biopsia revelou hepatite de células gigantes em regressão: o processo mostrava-se mais

ativo no centro dos lóbulos, onde as células gigantes com os caracteres anteriormente descritos eram mais fàcilmente vistas. A retenção biliar intracelular e colangiolar não era acentuada. Observaram-se focos hematopoiéticos esparsos pelo lóbulo e hiperplasia de células de Kupffer. Os espaços portais estavam levemente alargados, com infiltrado inflamatório crônico (Fig. 3 A). A rede reticular apresentava-se de maneira geral íntegra. Entretanto, percebiam-se focos de proliferação e adensamento reticular no centro dos lóbulos, principalmente ao redor de células gigantes (Fig. 3 B). A segunda biopsia, realizada 2 meses depois, demonstrou quadro completamente diferente: as células gigantes eram fàcilmente demonstráveis em grande número e a retenção biliar era acentuada, sendo vista tanto dentro das células gigantes como no interior dos colangíolos. Os espaços portais estavam alargados e com infiltrado inflamatório crônico à custa de células histiocitárias, linfócitos e eosinófilos. Verificou-se, pela impregnação pela prata, proliferação acentuada de fibras reticulares ao redor de células gigantes e condensação das mesmas em tôrno dos espaços portais (Fig. 4). A terceira biopsia, realizada quando a criança tinha 7 meses e meio de idade, já demonstrou quadro cirrótico bem definido: os espaços portais apresentavam-se alargados, com infiltrado inflamatório suba-

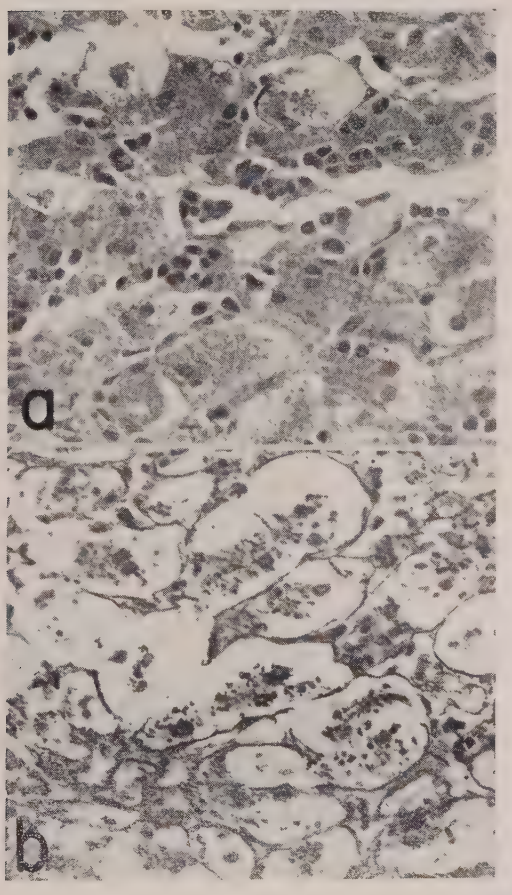


Fig. 3 — A — Caso de evolução para cirrose: nesta primeira biopsia observam-se ainda células gigantes e focos hematopoiéticos (HE, 240×). B — Mesmo caso mostrando, através da impregnação pela prata, que a rede reticular, exceto por leve condensação, mostra-se preservada de maneira geral (Laidlaw-Van Gieson, 240×).

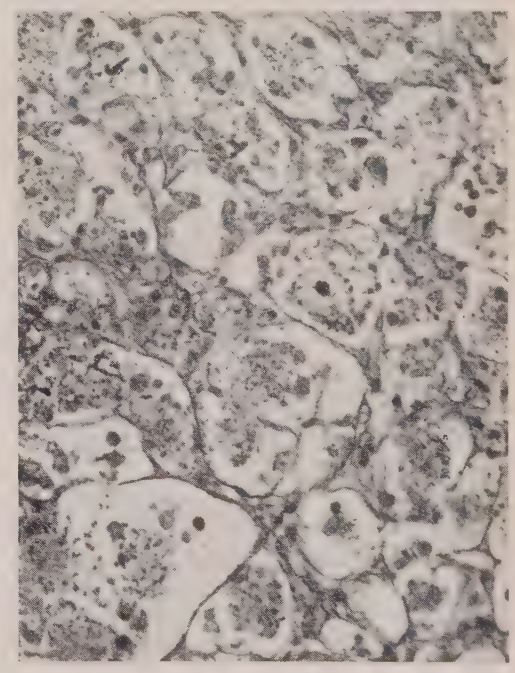


Fig. 4 — Mesmo caso anterior: biopsia 63 dias após a primeira, mostrando a proliferação de fibrilas reticulares que envolve células gigantes e células hepáticas individuais (Laidlaw-Van Gieson, 240×).

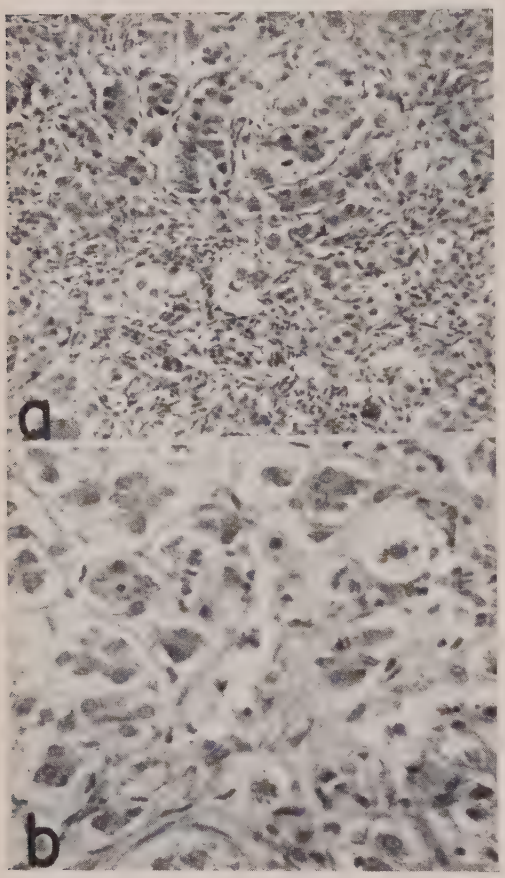


Fig. 5 — A — Mesmo caso 7 meses e meio após a primeira biopsia: notar as faixas finas de fibrose, por vêzes acompanhadas de processo inflamatório crônico, cercando grupos de células ou mesmo células hepáticas individuais. Percebem-se também células gigantes (HE, 240×). B — Detalhe de outro campo do mesmo caso mostrando células gigantes e finas faixas de fibrose isolando grupos ou células hepáticas individuais (HE, 240×).

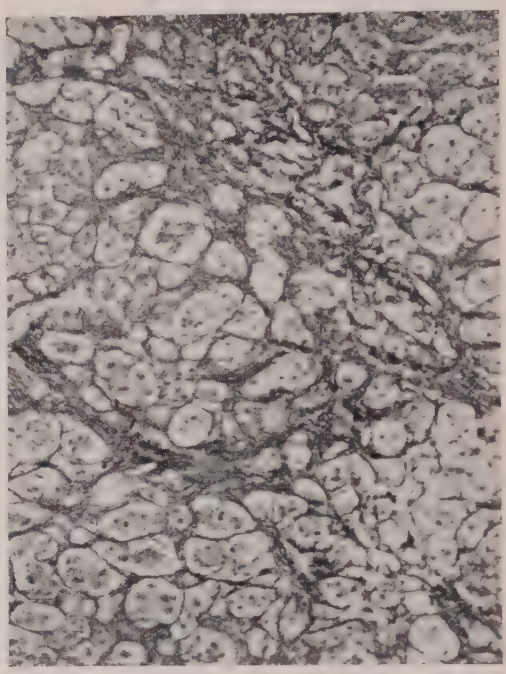


Fig. 6 (Biopsia SA 313) — Aspecto da rede reticular na criança portadora de cirrose difusa. Predominância de fibras reticulares nas faixas de fibrose. Biopsia quando a criança tinha 8,5 meses de idade (Laidlaw-Van Gieson, 80×).

gudo e crônico. A partir dos mesmos percebiam-se finas faixas de tecido levemente fibrilar, fracamente corado pela eosina, que penetravam no interior do lóbulo, isolando grupos de células ou células hepáticas individuais, deformando dêste modo a estrutura lobular (Fig. 5. A e B). Nestas faixas observavam-se, além de núcleos vesiculosos alongados de fibroblastos, células inflamatórias crônicas. A imprgenação pela prata demonstrou nestas faixas predominância nítida de fibras reticulares sôbre as colágenas (Fig. 6). Os grupos de hepatócitos e as células hepáticas individuais, muitas vêzes multinucleadas, com acentuada retenção biliar intracitoplasmática, apresentavam-se circunscritas pelas faixas acima mencionadas. Ainda não se verificava o crescimento expansivo dos grupos celulares. A última biopsia, realizada quando a criança tinha 8½ meses de idade, revelou essencialmente os mesmos achados anteriormente descritos. Entretanto, as fibras colágenas já eram mais fàcilmente visíveis nas faixas penetrantes no interior do lóbulo e já se percebia crescimento expansivo por parte dos grupos de células hepáticas remanescentes. Nos espaços portais verificaram-se ductos biliares proliferados. Em tôdas as biopsias a hiperplasia das células de Kupffer foi bem visível.

Portanto, êste caso demonstra o estabelecimento de cirrose difusa após recrudescência da hepatite de células gigantes, o quadro se estabelecendo cêrca de 7½ meses após a primeira biopsia, que demonstrava a doença aparentemente em declínio.

COMENTÁRIOS

Analisando os dados percentuais do Quadro, notamos ao lado do quadro clínico constante de icterícia, hépato e esplenomegalia, que se superpõe ao do das atresias de vias biliares, a grande variabilidade dos resultados dos exames subsidiários. Dêstes, os que mais nos auxiliam no diagnóstico diferencial são os que se obtêm pela colheita de bile por intubação duodenal. Êste método, geralmente considerado de difícil execução em crianças, tem sido utilizado por nós com facilidade graças à técnica pouco modificada de SARROUY, CLAUSSE & TRICOIRE [2,4, 16, 17, 24].

A presença de biles A, B e C afasta com certeza o diagnóstico de atresia de vias biliares. A ausência de bile só tem valor quando se verifica em intubações duodenais repetidas, pois a colestase intra-hepática em certos casos de hepatite pode ser tão intensa que não haja fluxo de bile para o duodeno.

Como colagogo usamos óleo de oliva (10 ml) ou sulfato de magnésio (20 ml a 10%) pela sonda. Como coleréticos temos empregado sais biliares e secretina por via endovenosa. Em nossa experiência parece que a secretina e o óleo de oliva são os excitantes que dão melhores resultados.

A transaminase GOT parece alcançar valores elevados apenas na fase aguda da doença: êste fato é ilustrado pelo caso 10, em que a transaminase inicialmente alta (1.440 unidades Fraenkel/ml), foi decrescendo progressivamente à medida que o quadro evoluía para a cirrose, alcançando 166 unidades no momento em que ainda perduravam sinais evidentes de icterícia obstrutiva.

A maioria dos casos teve alta com cura ou melhora clínica. O critério de cura baseou-se no desaparecimento da icterícia, da hepatosplenomegalia e na normalização de bilirrubinemia. Os casos melhorados tiveram alta com bilirrubinemia ainda em níveis superiores aos normais, se bem que bastante diminuídos em relação à admissão e com decréscimo do tamanho e consistência do fígado e do baço.

O tratamento parece não afetar a evolução da hepatite de células gigantes. Aparentemente ela evolve espontâneamente para a cura, cronificação ou óbito, constituindo o interêsse maior de seu estudo o diagnóstico diferencial com as malformações das vias biliares.

As lesões anatômicas por nós observadas não diferiam essencialmente daquelas descritas nos trabalhos de STOKES [23], CRAIG & LANDIN [5] e DIBLE [6, 7]. Devemos assinalar, entretanto, que a proliferação e condensação da rede reticular foi vista por nós apenas no centro dos lóbulos, ao redor das células gigantes e na região perilobular. DIBLE [6] acha que a proliferação reticular é mais acentuada e difusa, isolando grupos de células hepáticas individuais. A nosso ver, êsse achado já demonstraria má evolução ou cura com defeito na hepatite de células gigantes. Também não verificamos depósito acentuado de pigmento hemossiderótico em células hepáticas [6, 7]. O pigmento, em nossos casos, era predominantemente biliar. Ocasionalmente encontramos, em histiócitos nos espaços portais, pigmento amarelo-acastanhado, PAS positivo. Trata-se, provàvelmente, de pigmento lipofuscínico [3].

Com exceção da opinião de SMETANA [21], que acredita que a transformação gigantocelular do parênquima hepático seja devida à malformação de colangíolos, a maior parte dos autores se inclina para a etiologia viral desta entidade clínico-patológica [5, 6, 7, 11, 18, 19, 22, 23].

Contra a hipótese de SMETANA está o fato que a hepatite de células gigantes evolui para cura numa parte dos casos. Mais ainda, recentemente RUEBNER [15], injetando, em material de necropsia tinta da China no ducto hepático, evidenciou ausência de obstrução orgânica do sistema biliar intra-hepático.

STOKES [22] demonstrou a importância dos portadores silenciosos do vírus da hepatite a sôro homólogo, assinalando que o mesmo pode permanecer no sangue do indivíduo durante anos. Desta maneira, poderíamos ter mães portadoras do vírus B e capazes de transmití-lo ao feto através da placenta. Refere STOKES ter transmitido vírus de uma criança com hepatite de células gigantes e da mãe a pessoas voluntárias por injeção parenteral de sangue.

GELLIS [9], porém, descreve uma família com dois casos de hepatite neonatal, em que a mãe teve um filho sem hepatite entre as duas crianças afetadas. Como diz GELLIS [9], isto não parece estar de acôrdo com a teoria de portadores, a menos que a viremia não seja constante, a passagem do vírus seja devido às condições da placenta, ou a doença seja tão leve que não dê sintomas ou sinais. Mais recentemente, MILLER [11] apresentou um caso de hepatite neonatal em um dos gêmeos fraternos. A placenta do gêmeo doente apresentava alterações degenerativas, ao passo que a da criança sã era normal.

Parece, portanto, que, muito embora não esteja provado de maneira indiscutível, grande parte das evidências aponta para o vírus B como o responsável pela hepatite de células gigantes. De qualquer maneira, os achados anatômicos desta forma de hepatite na criança diferem daqueles vistos na do adulto [3], inclusive quando esta se acompanha de colestase acentuada [8, 20]. A diferença básica está na grande quantidade de células gigantes, que representam possìvelmente a maior capacidade e intensidade regenerativa do parênquima hepático na criança. No adulto, as células gigantes são vistas em pequeno número na região centrolobular [3]. O infiltrado portal é também maior na hepatite do adulto; o processo degenerativo-necrótico de células hepáticas individuais também constitui elemento proeminente, o que não é visto na hepatite da criança. A reatividade do sistema retículo-endotelial é encontrada nas duas formas de hepatite.

A evolução da hepatite de células gigantes para a necrose maciça aguda [10] ou subaguda [7] e para cirrose já foi demonstrada [5, 6, 7, 21, 23]. Neste sentido tivemos a oportunidade de acompanhar um caso desde o nascimento até 8,5 meses de idade e, através de punções biopsias sucessivas do fígado, comprovar a recrudescência do surto de hepatite e depois, através de permanência do quadro inflamatório, uma proliferação de fibrilas reticulares que penetravam no lóbulo, destruindo sua arquitetura e isolando grupos de células ou mesmo células hepáticas individuais. Estabeleceu-se o quadro da assim chamada cirrose colangiolótica (RÖSSLE [12, 13]), o paciente permanecendo com o fígado aumentado, duro e liso à palpação. É possível que o componente de necrose de pequenos grupos de células hepáticas também tenha desempenhado papel na gênese da cirrose, pois as faixas reticulares mostravam, por vêzes, certa irregularidade em espessura. Entretanto, nas biopsias examinadas, o componente degenerativo-necrótico não nos chamou a atenção. Na última biopsia já se verificava um número maior de fibrilas colágenas em meio as reticulares, e um crescimento expansivo dos grupos de células hepáticas poupadas, dando origem a verdadeiros pseudo-lóbulos. ROTH & DUNCAN [14] descrevem um caso semelhante, que caminhou até o carcinoma hepatocelular. Do mesmo modo que nós, foi para êles surprêsa a rapidez com que a cirrose se instalou.

Desta maneira, podemos estabelecer que a hepatite neonatal, qualquer que seja sua etiologia, é uma das causas da cirrose na infância. Dependendo da relação entre o grau de destruição do parênquima hepático e o quadro inflamatório difuso, podemos ter, pelo menos, dois quadros cirróticos: quando a destruição de células hepáticas é grande, porém sem levar à morte, teremos a cirrose pós-necrótica [12]; quando o quadro inflamatório predomina sôbre a destruição das células hepáticas, teremos o quadro da cirrose difusa. Em nosso caso ela assumiu os característicos morfológicos de cirrose "colangiolótica" (RÖSSLE [11]), porém ainda se encontra em evolução e eventualmente poderá culminar numa cirrose de Laennec [6]. Cirrose congênita, do tipo portal, já foi descrita por BELLIN & BAILIT [1] em criança nasci-

da de mãe que apresentou hepatite durante a gravidez. Entretanto, neste caso, a descrição histológica não é precisa, não se podendo afirmar que a hepatite de células gigantes tenha sido o fator predisponente do quadro cirrótico.

SUMMARY

Giant cell hepatitis in children; clinical and pathological study of 16 cases, with special reference to its possible evolution to cirrhosis.

Sixteen cases of giant cell hepatitis of infancy have been studied under the clinical and pathological points of view. Clinically, the most important differential diagnosis is with biliary tract atresias and we feel that duodenal intubation is the most helpful tool in order to separate these two entities. It seems that treatment does not affect the evolution of the disease to cure, chronification or death.

Pathology shows the morphological pictures seen in these different probabilities. A comparative analysis of the pathological picture of giant cell hepatitis of infancy in relation to the virus hepatitis of the adult was made. A case with an evolution to cirrhosis, followed clinically and through successive liver needle biopsies was reported. A cholangiolotic type of cirrhosis (RÖSSLE) has developed, and giant cell hepatitis must be regarded as one of the etiological factors able to produce this particular morphological picture.

REFERÊNCIAS

1. BELLIN, L. B. & BAILIT, I. W. — Congenital cirrhosis of the liver associated with infectious hepatitis of pregnancy. J. Pediat. **40**:60-63, 1952.

2. BORGES, M. A. G. — Le tubage duodénal chez le nourrisson; technique et applications en pathologie. Paris, 1957. Mémoire pour le titre d'assistant étranger de l'Université de Paris.

3. BRITO, T.; SILVA, L. C.; PONTES, J. F. & MEIRA, J. A. — Anatomia patológica da forma não fatal da hepatite a vírus. Il Fegato **2**:243-264, 1956.

4. CLAUSSE, J.; SARROUY, Ch. & CABANNES, R. — Le tubage duodénal au cours des syndromes de dénutrition du nourrisson et du petit enfant. Arch. franç. Pédiat. **13**: 477-508, 1956.

5. CRAIG, J. M. & LANDING, B. H. — Forms of hepatitis in neonatal period simulating biliary atresia. A. M. A. Arch. Path. **54**: 321-333, 1952.

6. DIBLE, J. H. — Foetal and neonatal hepatitis and its sequelae. Schweiz. Zeit. f. allg. Path. u. Bakt. **16**:389-391, 1953.

7. DIBLE, J. H.; HUNT, W. E.; PUGH, V. W.; STEINGOLD, L. & WOOD, J. H. F. — Foetal and neonatal hepatitis and its sequelae. J. Path. & Bact. **67**:195-206, 1954.

8. GALL, F. A. & BRAUNSTEIN, H. — Hepatitis with manifestations simulating bile duct obstruction (so-called "cholangiolitic hepatitis"). Am. J. clin. Path. **25**:1113-1127, 1955.

9. GELLIS, S. S.; CRAIG, J. M. & HSIA, D. YI-YUNG — Prolonged obstructive jaundice in infancy. IV — Neonatal hepatitis. A. M. A. Am. J. Dis. Child. **88**:285-293, 1954.

10. HOLFELD, H. — Ueber schwere Leberdystrophie bei einen Neugeborenen, gleichzeitig ein Beitrag zur Frage der diaplazentaren Hepatitis Übertragung. Arch. f. Kinderhk. **148/149**:270-277, 1954.

11. MILLER, B. — Neonatal hepatitis in one of binovular twins. A. M. A. Am. J. Dis. Child. **94**:318-319, 1957.

12. MONTENEGRO, M. R.; SILVA, L. C. & PONTES, J. F. — Considerações sôbre conceito e classificação das cirroses. Rev. Hosp. Clín. **11**:29-40, 1956.

13. RÖSSLE, R. — *In* Henk, F. & Lubarsch, O. — Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie. Berlin, Springer, 1930; vol. 5.

14. ROTH, D. & DUNCAN, P. A. — Primary carcinoma of the liver after giant cell hepatitis of infancy. Cancer **8**:986-991, 1955.

15. RUEBNER, B. — The pathology of neonatal hepatitis. Am. J. Path. **36**:151-164, 1960.

16. SARROUY, C.; BOINEAU, N. & SENDRA, L. — Technique personnelle du tubage duodénal chez le nourrisson. Pédiat. Lyon, **10**: 87-89, 1955.

17. SARROUY, C.; CLAUSSE, J. & TRICOIRE, J. — Le tubage duodénal chez le nourrisson et le petit enfant; technique et résultats. Algérie méd. **59**:369-385, 1955.

18. SCHWARTZ, M. V.; GILMAN, R. A.; SCHWARTZ, M. & SETTLE, J. — Neonatal jaundice: report of a case simulating obstructive jaundice. J.A.M.A. **155**:557-558, 1954.

19. SCOTT, R. B.; WILKINS, W. & KESSLER, A. — Viral hepatitis in early infancy: report of three fatal cases in siblings simulating biliary atresia. Pediatrics **13**:447-453, 1954.

20. SHELDON, S. & SHERLOCK, S. — Virus hepatitis with features of prolonged bile retention. Brit. med. J. **2**:734-738, 1957.

21. SMETANA, H. F. & JOHNSON, F. B. — Neonatal jaundice with giant-cell transformation of the hepatic parenchyma. Am. J. Path. **31**:747-755, 1954.

22. STOKES Jr., J.; BERK, J. E.; MALAMUT, L. L.; DRAKE, M. E.; BARONDESS, J. A.; BASHE, W. J.; WOHMAN, I. J.; FARQUHAR, J. D.; BEVAN, B.; DRUMMOND, R. J.; MAYCOCK, W. D' A.; CAPPS, R. B. & BENNETT, A. R. — The carrier state in viral hepatitis. J.A.M.A. **154**:1059-1065, 1954.

23. STOKES Jr., J.; WOLMAN, I. J.; BLANCHARD, M. C. & FARQUHAR, J. D. — Viral hepatitis in the newborn: clinical features, epidemiology and pathology. A. M. A. Am. J. Dis. Child. **82**:213-216, 1951.

24. TRICOIRE, J. — Le tubage duodénal minuté chez le nourrisson et le jeune enfant. Alger, 1956. Thèse Univ. d'Alger.

Recebido para publicação em 29 outubro 1960.

Rev. Inst. Med. trop. São Paulo
2(6):305-312, novembro-dezembro 1960

DIAGNÓSTICO DA AMEBÍASE CRÔNICA

Estudo comparativo da eficiência dos métodos de Faust & col. e de Telemann-Rivas, usados sós ou combinados com o exame de esfregaços corados pela hematoxilina férrica

Mauro Pereira Barreto

RESUMO

O estudo comparativo do valor dos métodos de Faust & col. e de Telemann-Rivas e do exame de esfregaços corados pela hematoxilina férrica, levado a efeito em 100 pacientes com amebíase crônica assintomática e comprovadamente eliminadores de cistos, mostrou a incontestável superioridade do método de Faust & col. Assim, êste método evidenciou cistos em 65% dos casos, o de Telemann-Rivas em 45% dos indivíduos e os esfregaços corados em 47% dos pacientes. A diferença entre os resultados fornecidos por êstes dois últimos não é significativa. Em esfregaços corados pela hematoxilina, trofozoítas foram encontrados em 5% dos casos, que passaram despercebidos, como é natural, tanto no método de Faust & col. como no de Telemann-Rivas.

Por outro lado, o estudo comparativo de 105 casos de infecção pela raça grande, 75 casos de parasitismo pela raça pequena e 40 casos de portadores de ambas as raças mostrou que, tanto o método de Faust & col., como o exame de esfregaços corados pela hematoxilina, dão maiores percentagens de positividade nos pacientes infectados pela raça grande da *E. histolytica*. Assim, o método de Faust & col. revelou 76,2% dos casos de infecção pela raça grande e 50,1% dos casos de parasitismo pela raça pequena; o exame de esfregaços revelou cistos em 53,3% e 40,0% dos casos, respectivamente. Em pacientes com infecção mista, o método de Faust & col. revelou cistos grandes em 70% e cistos pequenos em 55,0% dos casos; os esfregaços corados evidenciaram cistos grandes em 57,5% e cistos pequenos em 42,5% dos casos.

INTRODUÇÃO

A avaliação da eficiência dos métodos de exame parasitológico é de importância capital, pois desta eficiência dependem a segurança do diagnóstico dos casos clínicos e a validez dos resultados dos inquéritos epidemiológicos, como assinalam Pizzi & Silva [15].

É claro que um método ideal seria aquêle que permitisse diagnosticar, com um só exame, todos os casos. Mas nenhum dos métodos atualmente em uso, em virtude de suas próprias limitações, dá 100% de resultados positivos. Isto se verifica com particular nitidez no caso da amebíase, em que os pacientes eliminam trofozoítas ou cistos ou ambos em proporções variáveis, e os melhores métodos para a pesquisa de cistos

Fac. de Medicina de Ribeirão Prêto, da Univ. São Paulo — Dep. Parasitologia (Prof. M. P. Barreto).

não são indicados para a pesquisa de trofozoítas.

Um dos métodos, hoje muito difundido, para a pesquisa de cistos da *E. histolytica* e de outros protozoários intestinais, assim como dos ovos de certos helmintos, é o método de FAUST & col.[10], usado segundo a técnica original ou com algumas modificações sugeridas por diversos autores. Depois do trabalho de SACRAMENTO[17], que o introduziu entre nós, êste método substituiu o de TELEMANN[18], modificado por RIVAS[16], que era, até então, usado para a concentração de cistos de protozoários no Departamento de Parasitologia da Faculdade de Medicina de São Paulo e que empregamos em nosso trabalho sôbre a amebíase (BARRETTO[4]). A difusão do método de FAUST & col. se deve aos esforços de Dácio Franco do Amaral que, desde 1942, o vem empregando em seus trabalhos (AMARAL & PIRES[3]).

Em duas ocasiões diversas, há alguns anos, fizemos uma comparação da eficiência dêste método com o de TELEMANN-RIVAS para o diagnóstico da amebíase crônica. Não julgamos dever dar à publicidade os nossos resultados, visto que o método de FAUST & col. já se achava muito divulgado e entrava mesmo na rotina dos laboratórios de parasitologia. Entretanto, a insistência com que alguns pesquisadores, sobretudo no Chile, vêm empregando o método de TELEMANN-RIVAS de preferência ao de FAUST & col., levou-nos a reunir nossos dados, completá-los, analisá-los e publicá-los.

Por outro lado, como em todos os casos pesquisamos sistemàticamente trofozoítas e cistos da *E. histolytica* em esfregaços fixados pelo líquido de Schaudinn ou de Bouin e corados pela hematoxilina férrica, resolvemos incluir nossos dados a respeito.

Finalmente estudamos a eficiência do método de FAUST & col. e do exame de esfregaços corados pela hematoxilina férrica em pacientes infectados com a raça grande e a raça pequena da *E. histolytica*.

MATERIAL E MÉTODOS

Para a comparação da eficiência relativa dos métodos de FAUST & col. e de TELEMANN-RIVAS e do exame de esfregaços corados pela hematoxilina férrica empregamo-los simultâneamente em amostras de fezes normalmente eliminadas por 100 pacientes assintomáticos comprovadamente infectados com a *E. histolytica* e eliminadores de cistos. Neste estudo não fizemos distinção entre as duas raças do parasita porque, em nossas primeiras comparações, não registramos separadamente os resultados obtidos nos casos de infecção por uma ou outra raça. Para a concentração de cistos usamos a técnica recomendada por RIVAS[16] e a técnica n.º 8 de FAUST & col.[10], obedecendo a tôdas as especificações, inclusive tipo e velocidade do centrifugador; para a coloração de esfregaços empregamos a técnica de FAUST[9] modificada por AMARAL[1].

Para a verificação da eficiência do método de FAUST & col. e do exame de esfregaços corados no diagnóstico de infecções por raças diversas da *E. histolytica*, utilizamos fezes colhidas durante a retossigmoidoscopia de 105 indivíduos infectados pela raça grande, 75 parasitados pela raça pequena e 40 com infecções mistas, todos assintomáticos e comprovadamente eliminadores de cistos. Nesta série os esfregaços foram feitos imediatamente após a colheita das fezes e fixados com líquido de Schaudinn ou de Bouin, segundo a técnica aconselhada por BARRETTO, SILVA & ZAGO[5]; para a coloração empregamos o mordente de LANG[13] e a hematoxilina de MARKEY & col.[14], segundo a técnica recomendada por BARRETTO & ZAGO[6].

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos com o emprêgo dos métodos de FAUST & col. e de TELEMANN-RIVAS e do exame de esfregaços corados pela hematoxilina férrica, em 100 pacientes com amebíase crônica assintomática, são apresentados nos Quadros I, II e III.

QUADRO I

Comparação dos resultados fornecidos pelos métodos de FAUST & col. e de TELEMANN-RIVAS, em 100 casos de amebíase crônica assintomática.

Método	Percentagem de positividade
Só Faust positivo	22,0
Só Telemann positivo	2,0
Ambos positivos	43,0
Total para o Faust	65,0
Total para o Telemann	45,0
Total geral	67,0

O exame do Quadro I mostra que, enquanto o método de FAUST & col. revelou 65% dos casos, o de TELEMANN-RIVAS foi positivo em apenas 45% dos pacientes comprovadamente infectados. Êste último revelou 2% de casos de infecção que foram negativos pelo método de FAUST & col., mas êste, por sua vez, evidenciou 22% de casos que não foram diagnosticados pelo método de TELEMANN-RIVAS. Houve concordância de resultados positivos em 43% dos casos e de resultados negativos em 33%. A diferença entre os resultados fornecidos pelos dois métodos é muito grande, mas assim mesmo aplicamos o teste de McNemar para

QUADRO II

Comparação dos resultados fornecidos pelo método de TELEMANN-RIVAS e pelo exame de esfregaços corados pela hematoxilina férrica, em 100 casos de amebíase crônica assintomática.

Método	% de positividade	Observações
Só Telemann positivo	22,0	
Só hematoxilina positiva	29,0	Cistos, 24%; trofozoítas, 5%
Ambos positivos	23,0	
Total para o Telemann	45,0	
Total para a hematoxilina	52,0	Cistos, 47%; trofozoítas, 5%
Total geral	64,0	Cistos, 59%; trofozoítas, 5%

QUADRO III

Comparação dos resultados fornecidos pelo método de FAUST & col. e pelo exame de esfregaços corados pela hematoxilina férrica, em 100 casos de amebíase crônica assintomática.

Método	% de positividade	Observações
Só Faust positivo	20,0	
Só hematoxilina positiva	7,0	Cistos, 2%; trofozoítas, 5%
Ambos positivos	45,0	
Total para o Faust	65,0	
Total para a hematoxilina	52,0	Cistos, 47%; trofozoítas, 5%
Total geral	72,0	Cistos, 67%; trofozoítas, 5%

amostras correlatas, havendo obtido $\chi^2 = 16,67$. Isto mostra a incontestável superioridade do método de FAUST & col. sôbre o de TELEMANN-RIVAS.

Releva notar que as duas falhas do método de FAUST & col foram observadas em fezes muito gordurosas, precisamente aquêles casos em que êle pode falhar, como já demonstrou BEAVER [7]. Aliás, em casos como êstes, observando o comportamento do material fecal durante as manipulações, podemos, de antemão, prever a possibilidade de um resultado positivo.

Além da maior percentagem de positividade que fornece, o método de FAUST & col. tem a vantagem grande de dar preparações mais limpas, mais ricas e com cistos mais bem conservados, o que torna o diagnóstico mais fácil e mais seguro.

O Quadro II mostra que os esfregaços corados pela hematoxilina férrica revelaram 52% dos casos positivos (cistos em 47% e trofozoítas em 5% dos casos), enquanto o método de TELEMANN-RIVAS evidenciou cistos em 45% dos casos. Deixando de lado os casos de eliminação de trofozoítas, que não poderiam ser revelados pelo método de TELEMANN-RIVAS, verifica-se pelo teste de MCNEMAR que não há diferenças significativas entre os dois métodos comparados ($\chi^2 = 0,87$). Por outro lado, há uma grande discrepância nos resultados por êles fornecidos, pois o método de TELEMANN-RIVAS falhou em 24% dos casos revelados pelos esfregaços corados, enquanto o inverso se deu em 22% dos casos. Incluindo nos resultados os casos de encontro exclusivo de trofozoítas, verifica-se que, ainda que os esfregaços corados tenham evidenciado mais alguns casos que passaram despercebidos no TELEMANN-RIVAS, os resultados globais fornecidos pelos dois métodos não diferem significativamente, tendo o teste de MCNEMAR dado $\chi^2 = 0,14$. Êstes resultados estão de acôrdo com os referidos por PIZZI & SILVA [15], que encontraram 44,9% de positividade para o Telemann-Rivas e 49,0% para os esfregaços fixados pelo álcool polivinílico e corados pela hematoxilina.

O exame do Quadro III mostra que o método de FAUST & col. revelou 65% dos casos, enquanto o exame de esfregaços corados pela hematoxilina evidenciou apenas 52% (cistos em 47% e só trofozoítas em 5%). Deixando de parte os casos que eliminavam só trofozoítas, verifica-se que o método de FAUST & col. só falhou em 2 casos revelados pelos esfregaços corados pela hematoxilina. O teste de MCNEMAR indica que a diferença entre as proporções acima (65% e 47%) é altamente significativa ($\chi^2 = 18,18$). Mesmo incluindo os casos de eliminação de trofozoítas, só reveláveis pelos esfregaços corados, a superioridade do método de FAUST & col. é incontestável ($\chi^2 = 6,26$).

Assim sendo, êste método, entre aquêles testados, é o mais indicado para a pesquisa de cistos de *E. histolytica* nas fezes .Nossos resultados sôbre sua eficiência não diferem daqueles conseguidos por TOBIE & col.[19], que lhes permitiram calcular a eficiência teórica do método em questão em 59%; êles não diferem também dos obtidos por êstes autores em 28 casos comprovados de amebíase, entre os quais o primeiro exame pela centrifugoflutuação no sulfato de zinco deu 71% de positividade. Nossos resultados são, porém, superiores aos de AMARAL [1] que, empregando o método de FAUST & col. em 220 indivíduos infectados, encontrou, ao primeiro exame, 52,3% de positividade.

Nossos dados, todavia, não são estritamente comparáveis com os de TOBIE & col.[19] e de AMARAL [1], porque o material com trabalhamos e as condições de exame são evidentemente diversas. Aliás, TOBIE & col.[19] mostraram que exames feitos em grupos diversos dão resultados diversos e, o que é mais importante, exames feitos no mesmo grupo de indivíduos em épocas diversas dão resultados diferentes. Assim, por exemplo, em um grupo de 28 indivíduos sabidamente infectados, encontrou 71,1%, 57,1%, 50,0%, 71,1% e 75,0% de resultados positivos, respectivamente, do primeiro até o quinto exame. Isto naturalmente depende da variabilidade da eliminação de cistos conforme o dia. O tipo de fezes eliminadas em ocasiões

diversas pelo mesmo indivíduo pode também concorrer para a flutuação dos resultados.

Daí a necessidade da repetição dos exames, já demonstrada por vários autores, e da combinação de métodos que revelem cistos e trofozoítas.

Para a pesquisa de trofozoítas, assim também como para a confirmação de diagnóstico de cistos em cartos casos, particularmente no caso de amebas pequenas, damos preferência aos esfregaços fixados pelo Schaudinn ou pelo Bouin-Hollande, puros ou diluídos ao meio, ou ainda pelo Gilson, e corados pela hematoxilina férrica. Isto porque, em nossas mãos, a fixação pelo álcool polivinílico, só ou associado ao Schaudinn segundo a técnica de GOLDMAN [11, 12] ou a modificação de BROOKE & GOLDMAN [8], não tem dado resultados satisfatórios, como já assinalamos em trabalho anterior (BARRETTO, SILVA & ZAGO [5]). A coloração dos esfregaços assim fixados é grosseira e irregular e, sobretudo nos casos da raça pequena da *E. histolytica*, os caracteres específicos nem sempre se apresentam nítidos, tornando difícil ou mesmo impossível o diagnóstico diferencial com a *Endolimax nana*. O mesmo acontece com os trofozoítas da raça grande da *E. histolytica* e os de *E. coli*.

A real vantagem da fixação pelo álcool polivinílico, isto é, a confecção de esfregaços sêcos para coloração posterior, pode ser obviada pela feitura de esfregaços no momento da colheita de fezes, inclusive pelo próprio paciente, e imersão dêstes esfregaços no fixador como aconselhamos em trabalho anterior (BARRETTO, SILVA & ZAGO [5]). A fixação de fezes *in totum* pelo álcool polivinílico é substituída com vantagens pela fixação em Schaudinn, como aconselham AMARAL & MAYRINK [2] ou em Gilson.

Quanto ao método rápido de VELAT, WEINSTEIN & OTTO [20] para a pesquisa de trofozoítas, nossa experiência com êle é má. Em adição, êste método tem a desvantagem de não conservar trofozoítas e requerer o exame de fezes logo após a eliminação.

Procurando verificar a eficiência do método de FAUST & col só ou associado ao exame de esfregaços corados pela hematoxilina, para o diagnóstico das raças diversas da *E. histolytica*, estudamos 220 casos comprovados da amebíase crônica, sendo 105 infectados pela raça grande, 75 pela pequena e 40 por ambas as raças. Os resultados obtidos são apresentados nos Quadros IV, V e IV.

QUADRO IV

Comparação dos resultados fornecidos pelo método de FAUST & col. e pelo exame de esfregaços corados pela hematoxilina férrica, em 105 casos de portadores da raça grande da *E. histolytica*.

Método	Positivos		Observações
	Nº	%	
Só Faust positivo	21	20,0	
Só hematoxilina positiva	5	4,8	Cistos, 1,9%; trofozoítas, 2,9%
Ambos positivos	59	56,2	
Total pelo Faust	80	76,2	
Total pela hematoxilina	64	60,9	Cistos, 58,1%; trofozoítas, 2,9%
Total geral	85	80,9	Cistos, 78,1%; trofozoítas, 2,9%

QUADRO V

Comparação dos resultados fornecidos pelo método de FAUST & col. e pelo exame de esfregaços corados pela hematoxilina férrica, em 75 casos de portadores da raça pequena da *E. histolytica*.

Método	Positivos		Observações
	Nº	%	
Só Faust positivo	13	17,3	
Só hematoxilina positiva	6	8,0	Cistos, 4,0%; trofozoítas, 4%
Ambos positivos	27	36,0	
Total pelo Faust	40	53,3	
Total pela hematoxilina	33	44,0	Cistos, 40,0%; trofozoítas, 4%
Total geral	46	61,3	Cistos, 57,3%; trofozoítas, 4%

QUADRO VI

Comparação dos resultados fornecidos pelo método de FAUST & col. e pelo exame de esfregaços corados pela hematoxilina férrica para a pesquisa de cistos das duas raças de *E. histolytica*, em 40 casos de infecção mista.

Raça	Faust & col.		Hematoxilina	
	Nº	%	Nº	%
Só raça grande	8	20,0	7	17,5
Só raça pequena	2	5,0	1	2,5
Ambas as raças	20	50,0	16	40,0
Total da raça grande	28	70,0	23	57,5
Total da raça pequena	22	55,0	17	42,5
Total geral	30	75,0	24	60,0

O exame dos Quadros IV e V mostra que o método FAUST & col. revelou-se muito mais eficiente que o exame de esfregaços corados pela hematoxilina para a pesquisa de cistos de ambas as raças, sendo, porém, a diferença entre os dois métodos maior no caso da raça grande (76,2% contra 58,1%) do que no da raça pequena (53,3% contra 40,0%).

Esta diferença é mais bem evidenciada no Quadro VI onde apresentamos os resultados obtidos nos casos de infecção mista. Enquanto o método de FAUST & col. revelou cistos em 70% dos casos de infecção pela

raça grande e em 55% dos portadores da raça pequena, as proporções de casos positivos no exame de esfregaços corados pela hematoxilina foram 57,5% e 42,5%, respectivamente, para as raças grande e pequena.

Êstes resultados mostram, por outro lado, que ambos os métodos dão percentagens de positividade significativamente mais altas nos casos de infecção pela raça grande. Isto parece indicar que há uma flutuação maior na eliminação de cistos pelos portadores da raça pequena, ou que os cistos pequenos flutuam menos bem no sulfato de zinco ou passam despercebidos com mais facilidade durante o exame das preparações.

SUMMARY

Diagnosis of chronic amebiasis. Comparative study of the reliability of Faust's and Telemann-Rivas' techniques, used either separately or combined with iron-hematoxylin stained smear examinations.

A study of the comparative value of three techniques, i.e., Faust's zinc sulphate centrifugal-floatation, Telemann-Rivas' acid-ether centrifugation, and iron-hematoxylin stained smears, was carried out in 100 patients suffering from chronic amebiasis and known cyst passers. The following results for cysts were obtained: Faust's technique — 65 per cent; Telemann-Rivas' technique — 45 per cent; stained smears — 47 per cent.

On the other hand, a study of 105 and 75 patients infected by the large and the small race of *E. histolytica*, respectively, showed that both Faust's technique and stained smears give a higher proportion of positive results in patients infected with the large race. Faust's technique revelead 76.2 per cent of cases of infection by the large race and 50.1 per cent of carriers of the small race of *E. histolytica*, respectively, for cysts in 53.3 per cent and 40.0 per cent of cases, respectively. In addition, stools of 40 patients harbouring both races were examined by the two techniques. Faust's technique revealed large cysts in 70 per cent and small cysts in 55 per cent of cases, while stained smears were positive for cysts in 57.5 per cent and 42.5 per cent of cases, respectively.

REFERÊNCIAS

1. AMARAL, A. D. F. — Algumas contribuições do laboratório para o estudo da amebíase. Tese Fac. Med. Univ. São Paulo. São Paulo, 1944.

2. AMARAL, A. D. F. & MAYRINK, W. — Diagnóstico de laboratório de protozoários intestinais. III Modalidade prática para o emprêgo do fixador de Schaudinn (resumo). Rev. paulista Med. **50**:460, 1957.

3. AMARAL, A. D. F. & PIRES, C. D. A. — Nota sôbre a incidência de portadores de cistos de *Endamoeba histolytica*. Hospital, Rio de Janeiro **22**:411-429, 1942.

4. BARRETTO, M. P. — Os métodos de cultura no diagnóstico de *Entamoeba histolytica*. Rev. Biol. & Hig. **10**:66-83, 1939.

5. BARRETTO, M. P.; SILVA, G. A. & ZAGO Fº, H. — Estudos sôbre a amebíase retossigmoidiana. I. Diagnóstico de laboratório das lesões. Rev. brasil. Gastroenterol. [no prelo].

6. BARRETTO, M. P. & ZAGO Fº, H. — Estudos sôbre a coloração de protozoários intestinais. II. Métodos rápidos que empregam mordentes e corantes em soluções separadas. Rev. brasil. Biol. [no prelo].

7. BEAVER, P. C. — The detection and identification of some common nematode parasites of man. Am. J. clin. Pathol. **22**: 481-494, 1952.

8. BROOKE, M. M. & GOLDMAN, M. — Polyvinil alcohol fixative as preservative and adhesive for protozoa in dysenteric stools and other liquid material. J. Lab. & clin. Med. **34**:1554-1560, 1949.

9. CRAIG, C. F. & FAUST, E. C. — Clinical parasitology. Philadelphia, Lea & Febiger, 1937.

10. FAUST, E. C.; SAWITZ, W.; TOBIE, J.; ODOM, V.; PERES, C. & LINCICOME, D. R. — Comparative efficiency of various technics for the diagnosis of protozoa and helminths in feces. J. Parasitol. **25**:241-262, 1939.

11. GOLDMAN, M. — Polyvinil alcohol-fixative method for shipping fecal smears. Publ. Health Lab. **6**:38-39, 1948.

12. GOLDMAN, M. — Use of polyvinil alcohol to preserve fecal smears for subsequent staining. Science **106**:42, 1947.

13. LANG, A. G. — A stable high contrast mordant for hematoxylin staining. Stain Technol. **11**:149-151, 1939.

14. MARKEY, R. L.; CULBERTSON, C. J. & GIORDANO, A. S. — A rapid method for staining of intestinal parasites. Am. J. clin. Pathol., Techn. Serv. **7**:2-3, 1943.

15. PIZZI, T. & SILVA-C., R. — Evaluación de métodos diagnósticos en amibiasis intestinal. Planteamiento teórico. Bol. chileno Parasitol. **15**:2-6, 1960.

16. RIVAS, D. de — An efficient and rapid method of concentration for the detection of ova and cysts of intestinal parasites. Am. J. trop. Med. **8**:63-72, 1928.

17. SACRAMENTO, W. — Observações sôbre processos de enriquecimento de ovos e larvas de helmintos e de cistos de protozoários nas fezes, com especial referência ao método de Faust. Rev. Med., São Paulo **24**:67-73, 1940.

18. TELEMANN, W. — Eine Methode zur Erleichterung der Auffindung von Parasiteneiern in der Faeces. Deut. med. Wchnschr. **34**:1510-1511, 1908.

19. TOBIE, J. E.; REARDON, R. V.; BOZICEVICH, J.; SHIH, B. C.; MANTEL, N. & THOMAS, E. H. — The efficiency of the zinc sulphate technic in the detection of intestinal protozoa by successive stool examinations. Am. J. trop. Med. **31**:552-560, 1951.

20. VELAT, C. A.; WEINSTEIN, P. P. & OTTO, G. F. — A stain for the rapid differentiation of the trophozoites of the intestinal amoebae in fresh, wet preparations. Am. J. trop. Med., **30**:43-51, 1950.

Recebido para publicação em 22 setembro 1960.

Rev. Inst. Med. trop. São Paulo
2(6):313-318, novembro-dezembro 1960

ELECTROCARDIOGRAPHIC CHANGES UNDER THERAPY WITH Ro 1-9334, A SYNTHETIC RACEMIC 2-DEHYDROEMETINE

Antonio González de Cossío

SUMMARY

The effects of Ro 1-9334 (2-dehydroemetine) on the electrocardiogram were studied in 14 patients.

No changes of P, P-R, QRS or AQRS were observed. QT was prolonged in 4 patients. T diminished its voltage in 6 patients and showed an inversion in 2. ST revealed no changes.

These electrocardiographic changes are considerably less frequent and of shorter duration than those provoked by emetine.

INTRODUCTION

Emetine hydrochloride has been established for a long time as the most specific treatment for intestinal and extra-intestinal amebiasis. However, the risks entailed by its high toxicity have limited its use for some years past and forced the investigators to search for new substances with equivalent efficacity but without the side-effects of emetine.

During the chemical research which led to the total industrial synthesis of emetine [1], several substances exhibiting experimental anti-schistosomatic and marked antiamebic activity, and less toxicity than emetine were discovered [6]. Ro 1-9334 *, 2-dehydroemetine, was chosen from these substances for investigation in humans. The first results obtained seem to confirm its therapeutic effect in amebiasis [8] and schistosomiasis [9].

The aim of our work was to determine whether, and how important, the electrocardiographic changes appear under treatment with Ro 1-9334, and to compare them with the changes caused by emetine which have been repeatedly described in the medical literature by other authors and ourselves [2, 3, 4, 5, 7].

MATERIAL AND METHODS

We studied 14 patients with amebic liver abscess. The total doses administered over 10 days varied from 0.01 to 0.02 g/kg bodyweight with an average of 0.018 g/kg. The daily doses varied from 0.02 g to 0.08 g. The therapy was given by subcutaneous injection.

As explained in a previous paper [3] the electrocardiograms were taken repeatedly and regularly, before, during and after the treatment. The tracings included the three standard leads, the augmented unipolar limb leads, and six precordial V leads.

Department of Electrocardiography, Hospital de Enfermedades de la Nutrición, México City.

* Synthesized by F. Hoffmann-La Roche & Co., Basle, Switzerland.

RESULTS

P showed no modification.

P-R remained within normal limits.

QRS and AQRS showed no alteration.

QT was slightly prolonged in 4 cases.

T voltage diminished in 6 cases and an inversion was observed in 2 of them (V_1 and V_3).

ST showed no change.

TABLE I

	No. of cases		Changes appeared after administration of Ro 1-9334 in following doses (mg/kg)
	No.	%	
QT prolongation	4	33	0.02
ST elevation	—	—	
T lower voltage	6	50	0.02
T inversion	2	16	0.02

These changes disappeared between 10 and 15 days after discontinuation of the treatment. Figures 1-6 show some of the curves observed.

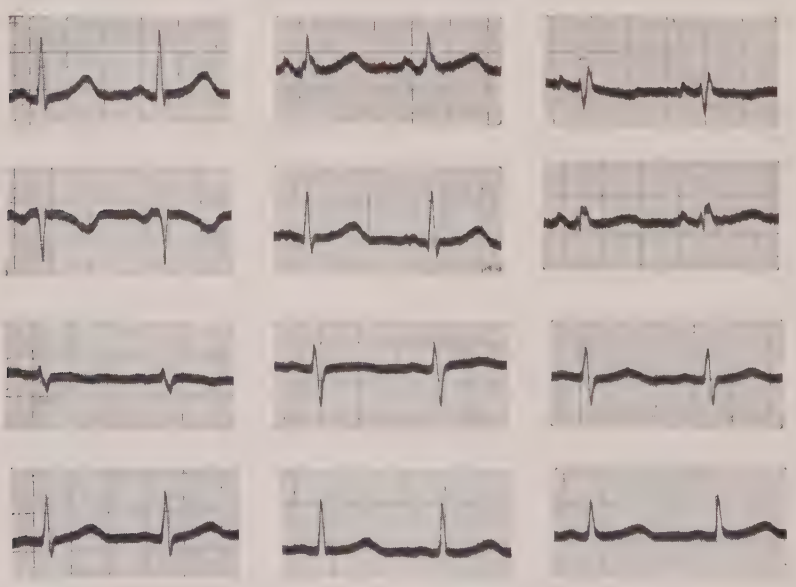


Fig. 1 — D.H.R. 1st April, 1959. Control tracing.

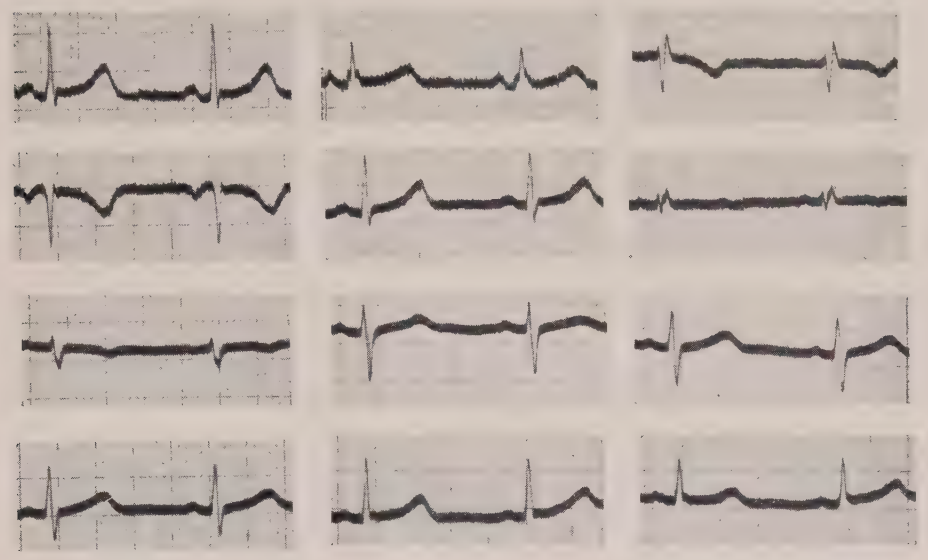


Fig. 2 — D.H.R. 10th April, 1959. 0.04 g were injected daily with a total dose of 0.40 g. A slight prolongation of QT is observed. Q-T VM: +0.06".

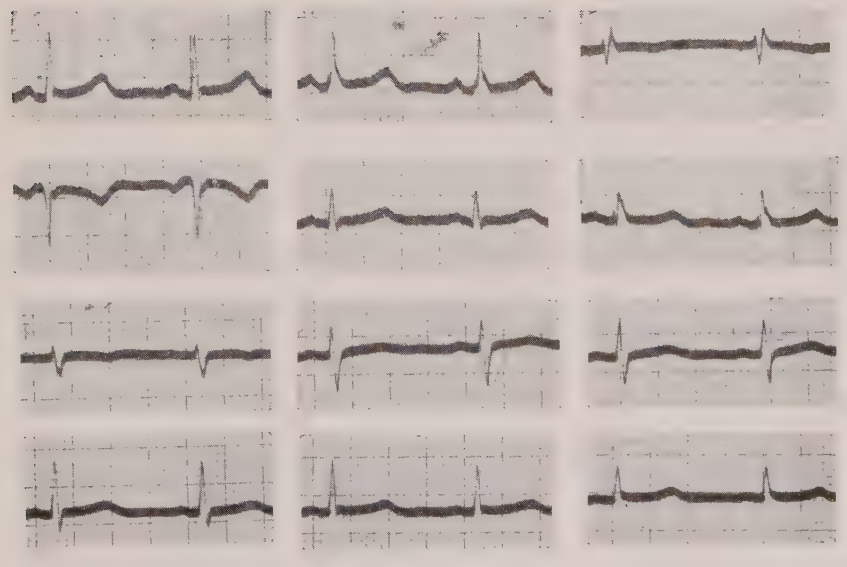


Fig. 3 — D.H.R. 25th April, 1959. Tracing is normal.

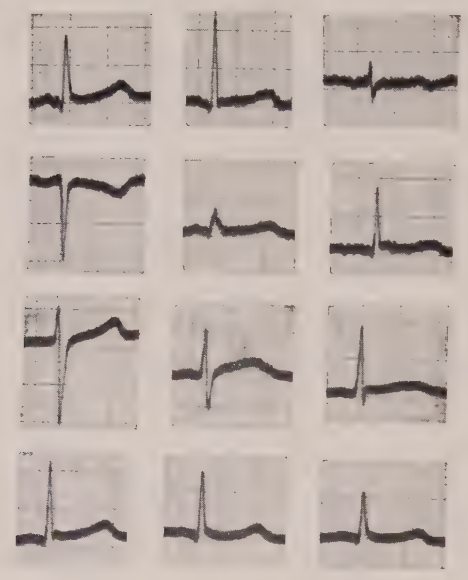


Fig. 4 — J.S.V. 12th August, 1959. Control tracing.

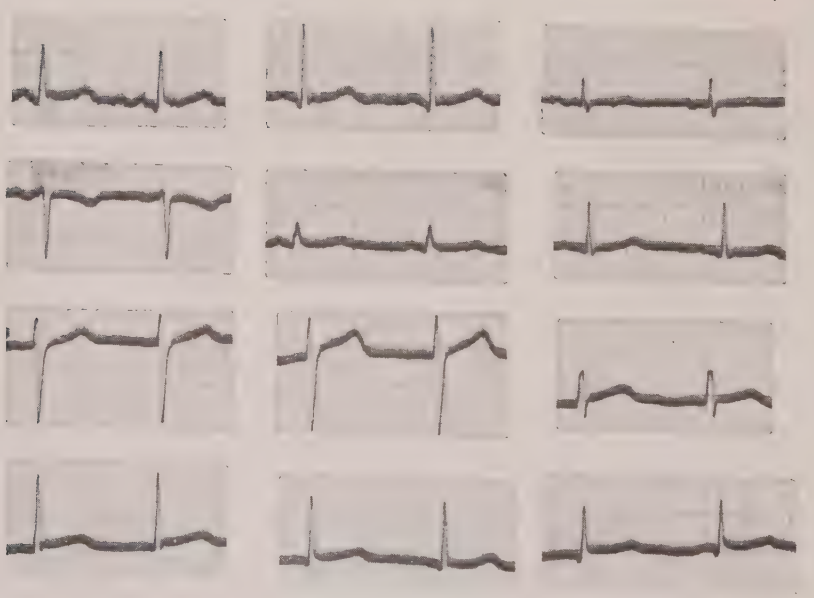


Fig. 5 — J.S.V. — 18th August, 1959. Total dose of 0.48 g injected in doses of 0.08 g for a period of 6 days. No changes were observed.

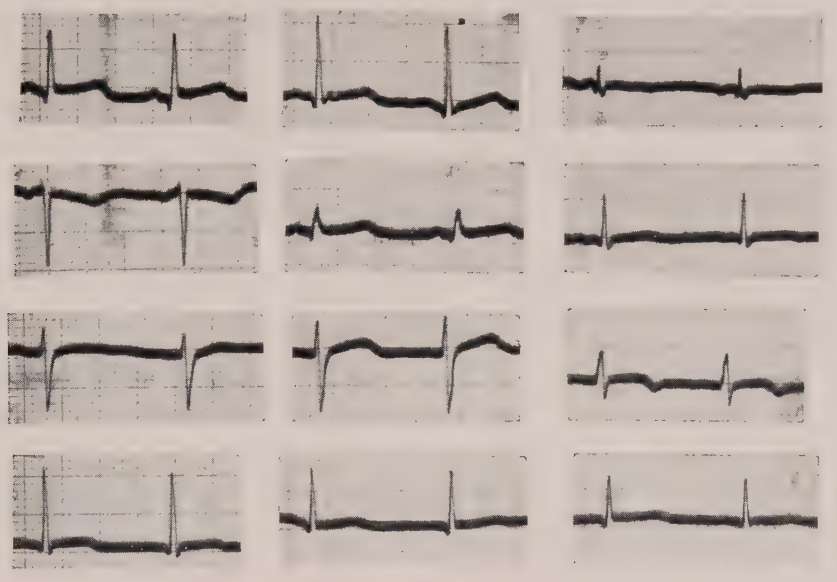


Fig. 6 — J.S.V. 25 August, 1959. Total doses of 0.72 g had been injected. A diminution of the T-voltage in V_1, V_2, V_4, V_5, V_6 and an inversion of T in V_3 were observed.

COMMENTS

There is no doubt that the effects of this new drug on electrocariograms are definitely less intensive and of shorter duration than those provoked by emetine [2, 3, 7]. This can be appreciated in Table II which compares the percentage of cases which showed electrocardiographic changes after use of emetine [2] and 2-dehydroemetine.

TABLE II

	Ro 1-9334	Emetine
	(%)	(%)
QT prolongation ..	33	90
ST elevation	—	45
T inversion	16	100

The longest time taken for the changes effected by Ro 1-9334 to disappear was 15 days and for emetine 40-50 days [3].

RESUMO

Alterações electrocardiográficas por efeito de terapêutica com Ro 1-9334, 2-dehidroemetina racêmica sintética.

Foram estudados os efeitos de Ro 1-9334 (2-hidroemetina) sôbre o electrocardiograma de 14 pacientes.

Não foram observadas alterações de P, P-R, QRS ou AQRS; QT apresentava-se maior em 4 pacientes; T diminuiu de voltagem em 6 pacientes e apresentou inversão em 2 dêles. Não houve alteração de ST.

Estas alterações electrocardiográficas são consideràvelmente menos freqüentes e de menor duração do que aquelas provocadas pela emetina.

ACKNOWLEDGEMENTS

We wish to thank Dr. C. Molina Pasquel, Head of the Clinical Department, Hospital de Enfermedades de la Nutrición. for his kind cooperation.

REFERENCES

1. BROSSI, A. *et al.* — Rac. 2-dehydro-emetin. Velvet. chim. Acta **42**:772, 1959.

2. DACK, S. & MOLOSHOK, R. S. — Cardiac manifestations of toxic action of emetine hydrochloride in amebic dysentery. Arch. int. Med. **79**:228-238, 1947.

3. GONZÁLEZ de COSSÍO, A. — Electrocardiographic changes under emetine therapy. Am. Heart J. **43**:456-467, 1952.

4. HARDGROVE, M. & SMITH, E. R. — Effects of emetine on the electrocardiogram. Am. Heart J. **28**:752-757, 1944.

5. HEILIG, R. & VISVESWAR, S. K. — On the cardiac effects of emetine. Indian med. Gaz. **78**:419-424, 1943.

6. HERRERO, J. *et al.* — Ro 1-9334, preliminary experimental and clinical results with a new synthetic emetine-like compound. (Manuscript read at the Simposium on Amebiases, Locknow, 1959).

7. KLATSKIN, G. & FRIEDMAN, H. — Emetine toxicity in man; studies on the nature of early toxic manifestations, their significance in determining safe dosage. Ann. int. Med. **28**:892-915, 1948.

8. ORTIZ de MONTELLANO, E. O. — Acción terapéutica en la amebiasis hepática del Ro 1-9334, 2-dehidroemetina racémica sintética. [In press]

9. TEIXEIRA, D. & GOUVEIA, O. F. — Tratamento da esquistossomose pelo Ro 1-9334. (Paper presented at the Sociedade Brasileira de Gastroenterologia e Nutrição, Rio de Janeiro, 2nd October 1959).

Recebido para publicação em 7 agôsto 1960.

Rev. Inst. Med. trop. São Paulo
2(6):319-334, novembro-dezembro 1960

SÔBRE A FORMA CONGÊNITA DA DOENÇA DE CHAGAS

Estudo anátomo-patológico de 6 casos

Achiléa C. Lisbôa [1]

RESUMO

A autora apresenta 6 casos da forma congênita da doença de Chagas ocorridos entre 220 autópsias de fetos e recém-natos.

Tôdas as mães eram pacientes com a forma crônica da doença.

O encontro simultâneo de leishmânias em feto e placenta, no mesmo caso, é registrado pela primeira vez, possibilitando estabelecer-se, de maneira inequívoca, a via de transmissão transplacentária.

Fetos recém-natos e placentas foram estudados macro e microscòpicamente. Os principais achados corresponderam a lesões no sistema nervoso central, coração, fígado, tubo digestivo e pele. A reação inflamatória foi de caráter exsudativo e histiocitário. No sistema nervoso central havia encefalite granulomatosa e leptomeningite exsudativa. Ademais registrou-se miocardite com leishmânias no sarcoplasma das fibras cardíacas.

No fígado foram descritos focos de necrose e fibrose intralobular. Surpreendeu-se no interior de um nervo e próximo ao plexo mioentérico, ao nível do esôfago, células reticulares contendo leishmânias no citoplasma. Acredita a autora que as reações inflamatórias observadas nessas estruturas sejam primárias ao invés de subseqüentes à lesão da camada muscular e são devidas à rotura dessas células reticulares, com disseminação local de leishmânias.

As lesões cutâneas foram diagnosticadas macroscòpicamente como petéquias e ao exame microscópico foram expressadas como panvascularite, anotando-se a presença de leishmânias na parede arteriolar.

Foi destacada, com ênfase, a intensidade do parasitismo do SRH e sua proeminente hiperplasia.

Baseada nos seus achados, a autora sugere que se poderia traçar uma analogia da patogenia da doença de Chagas com outras parasitoses produzidas por protozoários. Haveria inicialmente um parasitismo exclusivo do SRH, resultando, em posterior seqüência, uma disseminação hematogênica com parasitismo das fibras musculares.

Trabalho realizado no Serviço de Anatomia Patológica da Maternidade "Tsylla Balbino" (Secretaria de Saúde Pública e Assistência Social do Estado da Bahia), com o auxílio da Fundação para o Desenvolvimento da Ciência na Bahia.

(1) Anátomo-patologista da Maternidade "Tsylla Balbino" e da Maternidade "Climério de Oliveira" (Fac. de Med. da Univ. Bahia).

LISBÔA, A. C. — Sôbre a forma congênita da doença de Chagas. Estudo anátomo-patológico de 6 casos. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 2:319-334, 1960.

INTRODUÇÃO

É pouco conhecida e ainda mesmo negada [10] a transmissão congênita da doença de Chagas.

CHAGAS [7], em 1911, foi o primeiro a suspeitar da possibilidade da transmissão congênita da doença. NAEGLES *apud* [20], contudo, em 1913, procurou inùtilmente tripanosomos no sangue de camundongos recém-nascidos infectados. A primeira documentação experimental dessa transmissão deve-se a NATTAN LARRIER [20], que anotou o encontro de tripanosomos no sangue fetal e líquido amniótico em 2 de 11 cobaias infectadas durante a prenhez. Depois dessa, várias outras observações experimentais foram registradas na literatura [4, 27].

CHAGAS [6], em 1934, correlacionou a forma congênita como responsável pelas manifestações nervosas da doença vistas na infância.

A primeira observação de transmissão congênita da doença de Chagas no homem foi publicada por DAO [8] em 1949. Após êste caso, mais 7 foram relatados na literatura [9, 11, 12, 14], como se vê no Quadro I. Foram excluídos dêste Quadro os casos cuja documentação deixou dúvidas, quanto à transmissibilidade congênita e aquêles que não mostraram evidências clínicas, laboratoriais ou anátomo-patológicas da doença. Da revisão da literatura efetuada deduz-se que, em apenas um caso da forma congênita da doença de Chagas, houve estudo histológico da placenta, com encontro positivo de leishmânias nas vilosidades, mas não foi possível evidenciá-las no feto que estava acentudamente macerado. Desta maneira, depreende-se a falta de um relato com o encontro simultâneo, no mesmo caso, de parasitos na placenta e no feto, e que possibilitaria uma explicação mais verossímil do modo de transmissão congênita. Além disso não ficou perfeitamente estabelecida qual a forma clínica da doença materna nos casos existentes na literatura.

O presente trabalho esclarece êstes dois pontos: a determinação da forma clínica da doença materna, e o encontro simultâneo de leishmânias no feto e na placenta, em número expressivo de casos. Por outro lado mostra aspectos originais de ordem clínica e anátomo-patológica, permitindo deduções sôbre a patogenia da doença de Chagas.

MATERIAL E MÉTODOS

O nosso estudo é baseado em 6 casos da forma congênita da doença de Chagas, encontrados dentre 220 necroscopias de fetos e recém-natos, realizadas no período de maio de 1959 a junho de 1960 no Serviço de Anatomia Patológica da Maternidade "Tsylla Balbino". Em 4 dêstes casos, procedeu-se também ao estudo da placenta. O material acima compreende 2 recém-natos e 4 fetos, todos prematuros. Dois fetos eram macerados. O estudo dêstes foi estritamente macroscópico, sendo apenas estudados histològicamente os pulmões. Foram os primeiros onde foi observada fortuitamente a infecção chagásica, razão porque não foi feita uma verificação histológica mais ampla, numa tentativa de surpreender aspectos definidores da infecção. Nos demais casos procedeu-se a necroscopia sistematizada. Foram colhidos fragmentos da maioria dos órgãos e fixados em formol a 10%.

As secções foram coradas pela hematoxilina-eosina, pelo tricrômico de Masson e, quando necessário, pela reticulina (mét. Gomori), pela hematoxilina férrica (mét. Heidenheim), pelo Weigert para fibras elástica e pelo PAS (McManus-Hotchkiss). Em um recém-nato no qual o diagnóstico materno de doença de Chagas foi prèviamente estabelecido, tivemos a oportunidade de fazer reação de Machado-Guerreiro. Apenas nesse caso houve diagnóstico materno anterior ao estudo necroscópico. Em 4, estabelecido o diagnóstico pela necroscopia, foi possível examinar as mães. Em 1 caso não foi possível estabelecer contato com a genitora, após a alta. Nestas pacientes foram realizados os seguintes exames, visando a elucidação da doença: exame clínico geral, electrocardiograma, radiografia de tórax, reação de Machado-Guerreiro, xenodiagnóstico, reações sorológicas para lues e determinação do Rh e grupo sangüíneo.

APRESENTAÇÃO DE CASOS

Caso 1 — *Dados clínicos*: A mãe procurou a Maternidade com gravidez de 6º mês. Expeliu um feto macerado do sexo feminino. É natural de Santo Amaro (Bahia), onde residia em casa de taipa. Mora em Salvador há um ano e nove meses em casa de alvenaria. Não conhece o triatomídeo. Tem 20 anos. É primigesta. Não refere ter tido manifestações da fase aguda da doença. Não tem queixas. Ao exame físico geral a única alteração encontrada foi no aparelho circulatório. Observou-se $P_2 > A_2$, abafamento (discreto) de M_1 e desdobramento de P_2. Um ECG mostrou ritmo sinusal com bloqueio AV do 1º grau e bloqueio completo de ramo direito. Uma radiografia de tórax não apresentou alterações para o lado do aparelho cardiovascular. Reação de Machado-Guerreiro foi positiva. Xenodiagnóstico positivo. Reações sorológicas para lues (Wassermann, Kahn e Kline) negativas. Rh (+), grupo B.

Relatório da necroscopia — Feto macerado, do sexo feminino, que pesa 640 g e mede 33 cm (C.H.) e 22 cm (C.R.). Cavidade abdominal e torácica sem alterações. Não foi feito estudo macroscópico dos órgãos em virtude do acentuado grau de maceração. A placenta pesa 240 g. É de forma circular, com 14 cm de diâmetro e com 2 cm de espessura. A superfície materna exibe cotilédones edemaciados, esbranquiçados e bem delimitados.

Microscopia — Pulmões: Sem alterações ligadas à eritroblastose. *Placenta*: Vilosidades aumentadas de volume, com edema e proliferação de células de Hofbauer. Notam-se leishmânias tanto no citoplasma dessas células como isoladas no estroma. Pelo tricrômico de Masson, aprecia-se espessamento conjuntivo em tôrno dos vasos, nos troncos vilositários.

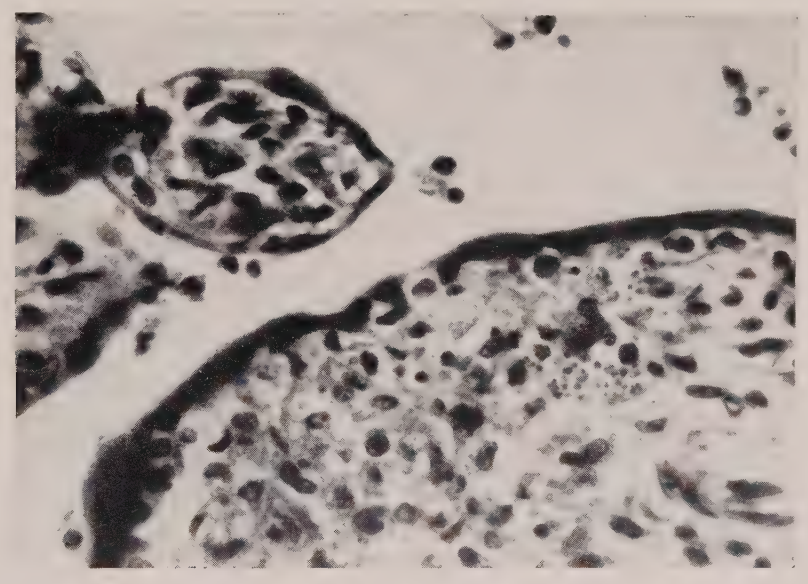


Fig. 1 — Caso 1 (placenta H.E. 360×) — Vilosidade mostrando no cório hiperplasia de células de Hofbauer e leishmânias no citoplasma de algumas dessas células.

Caso 2 — *Dados clínicos*: A mãe foi admitida com gravidez de 6 meses, com feto morto. Referia ausência de movimentos fetais há 15 dias. Apresentava edema maleolar (+). Não tinha outras queixas. É natural de São Pedro (Bahia), onde residia em casa de taipa. Transferiu-se para Salvador há 10 anos, morando desde então em casa de alvenaria. Contudo, freqüentemente vai a São Pedro. Tem 25 anos. É secundigesta, secundípara. O primeiro filho faleceu aos 14 meses (nascera a têrmo há 5 anos atrás). Refere edema maleolar durante as gestações e palpitações isoladas, arrítmicas. Nunca sentiu dispnéia. Ao exame físico, além do edema maleolar as únicas alterações encontradas foram no aparelho circulatório $P_2 > A_2$ e abafamento de M_1 (discreto). ECG e radiografia de tórax não mostraram alterações. Xenodiagnóstico negativo. Reação de Machado-Guerreiro positiva. Reações sorológicas para lues (V.D.R.L. e Kline) negativas. Mielograma — medula normocelular não tendo sido observados parasitos. Rh. positiva, grupo A.

Relatório da necroscopia — Feto macerado, do sexo masculino, que mede 34 cm (C.H.). Ao exame das cavidades torácica e abdominal não se constataram alterações. Não se procedeu ao exame macroscópico dos órgãos em virtude da acentuada maceração. A placenta pesa 419 g. A superfície materna exibe cotilédones volumosos, esbranquiçados, mal delimitados.

Microscopia — Pulmão: Nenhum aspecto relacionado à eritroblastose foi anotado. *Placenta*: Vêem-se vilosidades bastante ampliadas e aderidas entre si. No espaço interviloso há depósitos de fibrina com infiltração de células redondas. Nas vilosidades notam-se edema, proliferação de células de Hofbauer e leishmânias, tanto no estroma, isoladas, como no citoplasma das células de Hofbauer. Apreciam-se tanto nas vilosidades como nos troncos vilositários, extensas áreas desprovidas de sincício. Justamente nesses pontos há adensamento da infiltração inflamatória que penetra também nas vilosidades e maior número de leishmânias. Pelo tricrômico de Masson, verifica-se aumento do conjuntivo, principalmente em tôrno a vasos tanto nos troncos vilositários como nas vilosidades.

Caso 3 — *Dados clínicos*: A mãe procurou a Maternidade em período de dilatação, com gravidez de 6 meses. O feto nasceu morto, 37 horas após. Tem 17 anos e é primigesta. Não se pôde colher outras informações em virtude da paciente não ter sido encontrada após a alta.

Relatório da necroscopia — Feto do sexo feminino, em acentuado grau de hidropisia. Pesa 1.005 g e mede 33 cm (C.H.) e 23 cm (C.R.). Apresentava ascite e derrame pleural bilateral. Na superfície dos ventrículos laterais do cérebro encontrou-se pontilhado leitoso. A superfície hepática era irregular, com pontos elevados, esbranquiçados. Na superfície de corte notam-se áreas de fibrose. Os outros órgãos não apresentam alterações macroscópicas. *Placenta*: Pesa 340 g. É de forma oval, medindo 16×14 cm e tem 2 cm de espessura. A superfície materna mostra cotilédones róseo-esbranquiçados, dilacerados.

Microscopia — Cérebro: Apreciam-se áreas de proliferação microglial perivasculares, na cortical, e sob o epitélio ependimário, ao nível dos ventrículos laterais. Em algumas dessas áreas vêem-se alguns macrófagos com leishmânias no citoplasma. As leptomeninges mostram-se regularmente espessadas, congestas e infiltradas por vários linfócitos e histiócitos. *Coração*: O miocárdio exibe suas fibras dissociadas por edema e congestão. Notam-se vários focos de densa infiltração de linfócitos, histiócitos, polimorfonucleares, neutrófilos, plasmócitos e ainda várias células de núcleo bastante volumoso e hipercromático. Nos focos inflamatórios as fibras mostram-se fragmentadas. Existem ninhos de leishmânias no sarcoplasma das fibras musculares. Observa-se também edema e igual infiltração inflamatória no epicárdio e endocárdio. *Fígado*: Espaços portais ampliados às custas de discreta fibrose, edema e infiltração de células imaturas da linha eritrocitária. Os sinusóides, dilatados, também contêm estas células. Notam-se áreas de hemorragia e necrose centrolobulares, ficando, às vêzes, poupados apenas os hepatócitos da zona periportal, onde também se anotam eventuais focos de necrose. Outras vêzes a necrose atinge todo o lóbulo. No seio de algumas zonas necróticas observa-se deposição de fibrina (PAS). Num espaço portal observa-se um histiócito com o citoplasma repleto de leish-

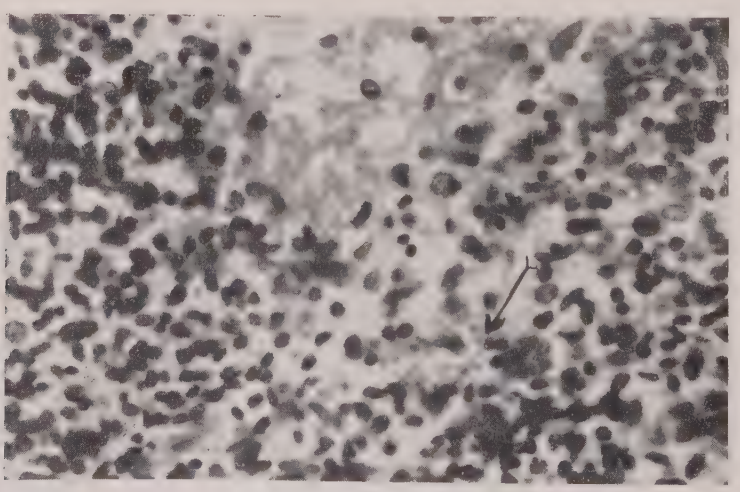


Fig. 2 — Caso 3 (cérebro) — Observa-se foco de proliferação microglial constituindo pequenos granulomas com leishmânias (H.E. 360×).

mânias. A impregnação pela prata (met. de Gomori) apresenta acentuado espessamento e hiperplasia do retículo argirófilo, especialmente nas zonas centrolobulares. Em outros trechos, correspondentes a zonas necrosadas mais periféricas, o retículo está colabado, dando a impressão de que se acha espessado. *Duodeno*: Um vaso linfático da serosa mostra densa infiltração da parede por linfócitos, polimorfonucleares neutrófilos e histiócitos, alguns dos quais contendo, no citoplasma, leishmânias. *Pâncreas*: O estroma exibe edema e discreta infiltração linfoplasmocitária. Em certo trecho, onde a infiltração é mais acentuada, visualiza-se um histiócito com leishmânias no citoplasma. *Gânglio mesentérico*: Sinusóides dilatados. Observa-se infiltração plasmocitária difusa. *Jejuno-íleo*: Sem alterações nas secções estudadas. *Rim*: Presença de focos de eritropoiese no estroma. *Baço*: Os sinusóides mostram-se dilatados. As células retículo-endoteliais dos sinusóides são proeminentes e hiperplasiadas. Não foram observadas leishmânias nas secções estudadas. O retículo argirófilo evidenciado (mét. de Gomori) não apresentou alterações. *Pele*: A epiderme, em certo trecho, apresenta área de necrose. A derme exibe acentuado edema e focos hemorrágicos. Notam-se áreas focais, principalmente perivasculares, de infiltração de histiócitos, linfócitos e de polimorfonucleares neutrófilos. Em certo trecho, logo abaixo da epiderme, nota-se pequena zona de necrose, incluindo, às vêzes, a epiderme, onde se vêem alguns histiócitos com leishmânias no citoplasma. Também em áreas sem necrose, na derme superficial, encontram-se histiócitos com leishmânias. Hipoderme sem alterações. *Músculo esquelético*: Apreciam-se edema, dissociando as fibras, e focos de densa infiltração de linfócitos, histiócitos e de polimorfonucleares neutrófilos. As fibras mostram-se necrosadas nos focos inflamatórios. Algumas fibras mostram-se parasitadas por leishmânias. *Placenta*: Vilosidades alargadas às custas de edema. Notam-se vasos dilatados e cheios de células imaturas eritrocitárias. As células de Hofbauer estão hiperplasiadas e algumas contêm, no citoplasma, leishmânias. Em muitas vilosidades e troncos vilositários, apreciam-se extensas áreas de destruição do sincício e do estroma imediatamente subjacente. Recobrindo essas zonas vêem-se numerosas células redondas. Próximo a essas áreas concentram-se muitas leishmânias, isoladas no estroma. Algumas vilosidades mostram-se total ou parcialmente necrosadas. Pelo Masson, aprecia-se moderado espessamento conjuntivo em tôrno dos vasos, nos troncos vilositários. A *impregnação de Levaditi* não evidenciou treponemas em secções de fígado e suprarrenal.

Caso 4 — *Dados clínicos*: A mãe foi admitida em período de dilatação com bôlsa rôta e feto vivo, gravidez de 8 meses. Estava em trabalho há 5 horas. O feto apresentou arritmia. Nasceu cêrca de 5 horas após, de parto natural (pélvis). Na ficha do recém-nato encontrou-se apenas o registro de cianose. Faleceu com 2 horas e 30 minutos. A mãe tem 26 anos. É quadrigesta, multípara. Tem 2 filhos vivos. Um faleceu logo após o nascimento. A última gestação foi um abôrto de 3 meses. Sempre residiu em Salvador (Bahia), em casa de taipa. Tem história de dispnéia aos grandes e médios esforços. Só apresentou edema (maleolar) durante as gestações. Queixa-se de palpitações de início e fim bruscos. Ao exame físico geral e ao estudo radiológico do tórax não apresentou alterações dignas de nota. ECG — distúrbio difuso retardando a velocidade de despolarização e de recuperação. Xenodiagnóstico — negativo. Reação de Machado-Guerreiro positiva. Reação sorológica para lues (V.D.R.L.) negativa. Rh positivo, grupo 0.

Relatório da necroscopia — Recém-nato do sexo feminino que mede 43 cm (C.H.) e 33,5 cm (C.R.). Apresenta acentuado edema de pele. Presença de petéquias ao nível dos membros inferiores e abdome, de derrame pleural bilateral e de hepatosplenomegalia. O estudo macroscópico dos órgãos revelou apenas aumento de pêso de fígado e baço.

Microscopia — Hipófise e timo: Sem alterações. *Pulmão*: Na luz alveolar vêem-se macrófagos e material róseo granuloso. Nos septos notam-se algumas células de núcleos volumosos. Em tôrno a brônquios e na adventícia e média de arteríolas, observa-se moderado infiltrado de linfócitos, plasmócitos e de polimorfonucleares neutrófilos. *Coração* — O miocárdio exibe suas fibras dissociadas por edema e difusa infiltração linfo-histioplasmocitária. Vêem-se algumas fibras parasitadas por leishmânias. Igualmente o epicárdio mostra edema e densa infiltração de tipo idêntico. Numa secção observa-se no epicárdio um dilatado histiócito com leishmânias no citoplasma. *Fígado* — Sinusóides dilatados. Tanto no interior dêstes como nos espaços portais vêem-se células imaturas da linha eritrocitária. Nas células de Kupffer há pigmento esverdeado. O retículo evidenciado pela impregnação da prata não mostrou alterações. *Pâncreas* — Sem alterações. *Baço* — Folículos linfóides inconspícuos. Sinusóides moderadamente dilatados, mostrando, ocasionalmente, na luz células imaturas eritrocitárias. Não foram percebidas leishmânias nem alterações do retículo argirófilo. *Rim* — Acentuada congestão. O estroma exibe áreas de hemorragia assim como focos de eritropoiese. *Supra-renal* — Exibe vasos congestos, tendo no interior células eritrocitárias imaturas. *Pele* (ao nível da petéquia) — Epiderme sem alterações. A derme mostra edema, zonas hemorrágicas e infiltração linfoplasmocitária perivascular e perianexial. Na hipoderme vêem-se arteríolas com as paredes espessadas por edema e densa infiltração de linfócitos, plasmócitos, histiócitos e neutrófilos. Notam-se também áreas de hemorragia, principalmente perivasculares. Na parede de arteríolas, ao nível da média, visualizam-se

Fig. 3 — Caso 4 (H.E. 56,7×) — Aprecia-se intensa e difusa infiltração linfo-histioplasmocitária no interstício do miocárdio.

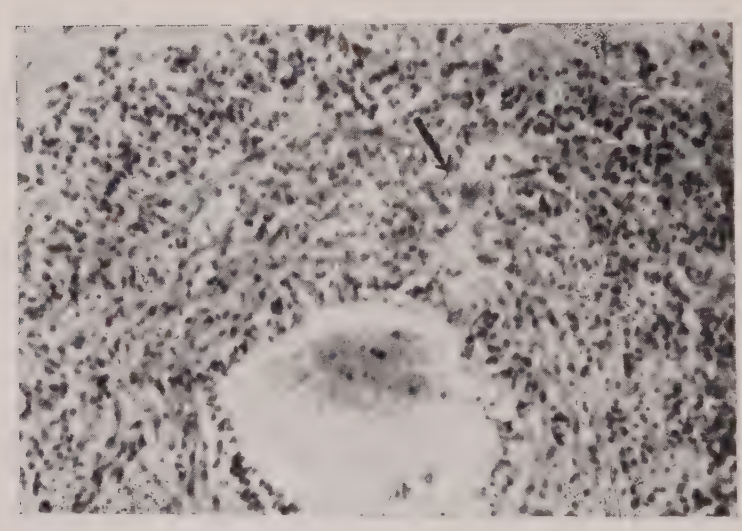


Fig. 4 — Caso 4 — Parede da arteríola da hipoderme com densa reação inflamatória parietal. Aprecia-se ainda, na parede, histiócito com leishmânias no citoplasma (seta) (H.E. 360×).

macrófagos com o citoplasma repleto de leishmânias. Coloração para fibras elásticas (Weigert) demonstrou fragmentação das fibras elásticas na parede das arteríolas comprometidas pela infiltração inflamatória.

Caso 5 — Dados clínicos: A mãe foi admitida no curso do 7º mês de gestação com suspeita de cardiopatia chagásica. Queixava-se de dispnéia aos mínimos esforços. Era nulípara, primigesta. O feto nasceu de pélvis, por grande extração. Pesava 1.700 g e tinha "score" 5. Apresentava edema generalizado principalmente de face e membros superiores. Foi colocado na incubadora. Manifestou crises convulsivas, vômitos, bradipnéia e icterícia. Reação de Machado-Guerreiro, realizada aos 2 dias de idade, foi positiva. Faleceu com 5 dias. A mãe tem 27 anos. É natural de São Felipe (Bahia), residindo há um ano em Salvador. Nunca morou em casa de taipa, mas refere ter passado algumas noites em casas dêsse tipo, tendo sido picada várias vêzes pelo triatomídeo. Queixa-se de disp-

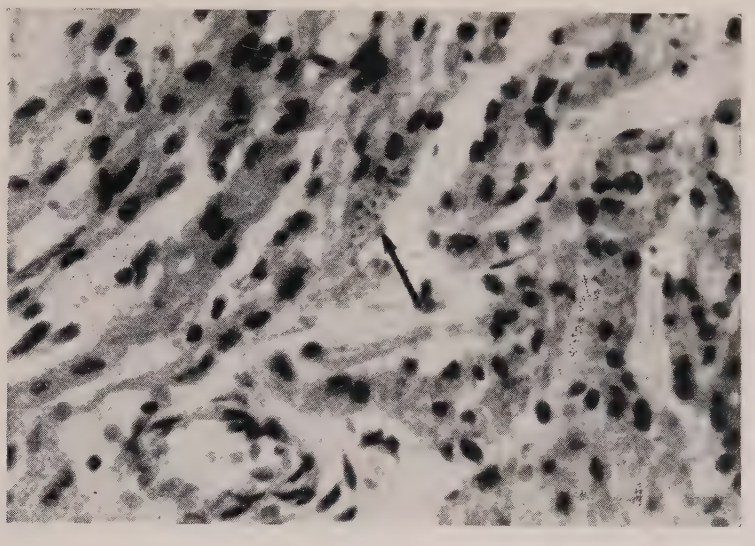


Fig. 5 — Caso 5 (coração H.E. 360×) — Fibra cardíaca parasitada por leishmânias. Notar a ausência de reação inflamatória.

néia há 2 anos. Na época da internação apresentava edema de membros inferiores e vulva, fígado aumentado de volume e doloroso. À ausculta observou-se hiperfonese de P_2, sôpro sistólico na mitral, extrassístoles e bradicardia. ECG — bloqueio AV total. Reação de Machado-Guerreiro positiva. Xenodiagnóstico negativo. Radiografia do tórax — aumento global da área cardíaca. Faleceu tempos depois em sua residência, não tendo sido feita necroscopia.

Relatório da necroscopia — Recém-nato do sexo feminino, bem conformado externamente, que mede 41 cm (C.H.) e 27,5 cm (C.R.). Apresenta moderado edema da pele e cianose de unhas. Cavidade craniana, torácica e abdominal sem alterações. Ao exame macroscópico dos órgãos as únicas alterações encontradas foram nos pulmões. Apresentavam consistência firme e superfície violácea. A superfície de corte exibia tecido compacto vermelho-escuro que deixava fluir muito sangue.

Microscopia — Cérebro: As leptomeninges mostram acentuada congestão, edema, hemorragia e infiltração linfo-histiocitária difusa. O tecido nervoso não exibe alterações nas secções estudadas. *Pulmão*: Acentuada congestão. Alvéolos com a luz repleta de polimorfonucleares neutrófilos. *Coração*: Estudando 21 secções colhidas de diferentes pontos notamos moderada congestão e discreto edema dissociando as fibras sem nenhuma reação inflamatória aparente. Nos demais órgãos estudados (hipófise, timo, fígado, pâncreas, baço, rim, supra-renal, pele, músculo esquelético, ovário e trompa) não foram observadas alterações, excluída moderada congestão.

Caso 6 — A mãe foi admitida no curso de gravidez de 7º mês com feto vivo e bôlsa íntegra. O feto apresentou sofrimento. Nasceu vivo, falecendo imediatamente após. Era hidrópico. A mãe referia edema maleolar desde o 5º mês de gravidez assim como dispnéia aos médios e grandes esforços. É natural de Cruz das Almas, onde permaneceu até 12 anos habitando em casa de taipa. Morou posteriormente em Muritiba, em casa de alvenaria, transferindo-se, há cêrca de um ano para Salvador, onde reside em casa de taipa. Refere existirem muitos triatomídeos em sua residência. O exame físico, realizado ainda durante a internação, mostrou edema maleolar (++) e de pernas (+). Refluxo hépato-jugular presente (++). Pulso venoso jugular (++) a (+++). Icto no 4º EIE na LHC, rítmico com intensidade (++) a (+++), móvel. Batimento sistólico palpável ao nível do 3º EIE, junto ao esterno, de intensidade (+). $P_2 > A_2$ e desdobrada, propagando-se até ao mesocárdio e foco tricúspide. No mesocárdio podia-se ouvir ritmo de 4 tempos. $T_1 > M_1$ e abafadas. Sôpro holossistólico suave (+) a (++) nos focos da base, mais intenso na fúrcula esternal. Fígado aumentado de volume, endurecido, pouco doloroso. Baço não palpável. Xenodiagnóstico negativo. Reação de Machado-Guerreiro negativa. ECG — bloqueio completo de ramo direito e sinais de isquemia subepicárdica. Radiografia de tórax deixa ver ligeira projeção do arco médio esquerdo. Paciente Rh positiva, grupo B.

Relatório da necroscopia — Feto hidrópico, do sexo feminino, que mede 42 cm (C.H.) e 31 cm (C.R.). Abdome acentuadamente distendido. Presença de numerosas petéquias ao nível do abdo-

me, membros inferiores, braços e região sacral. Nota-se ainda ascite e derrame pleural bilateral. Ao estudo macroscópico dos órgãos, encontram-se alterações de importância apenas no fígado. A sua superfície externa mostra pequenas depressões e na superfície de corte os espaços portais acham-se moderadamente ampliados. A placenta pesa 556 g. É de forma oval, tendo 19×17 cm em suas maiores diâmetros e 2,5 cm de espessura. Os cotilédones são mal delimitados, róseo-esbranquiçados.

Microscopia — Tireóide: Parênquima sem alterações. Em tôrno a uma arteríola vê-se moderada infiltração linfocitária. *Cérebro*: As leptomeninges encontram-se fortemente congestas e moderadamente infiltradas por linfócitos. Foram observados focos de proliferação microglial granulomatosos, subependimários e perivasculares, ao nível da substância branca. Não foram vistas leishmânias. *Bulbo*: Sob o epitélio ependimário há focos de proliferação microglial; êstes focos se repetem através a substância branca com disposição perivascular. *Cerebelo*: Nas secções estudadas não se observaram alterações. *Coração*: Nota-se acentuado edema dissociando as fibras. Há difusa e moderada infiltração de polimorfonucleares neutrófilos, linfócitos e plasmócitos, destacando-se áreas focais de densa infiltração predominantemente de neutrófilos. As fibras musculares estão fragmentadas e mumificadas. Apesar da intensidade da reação inflamatória existem raras fibras parasitadas por leishmânias. O epicárdio exibe igualmente densa infiltração do mesmo tipo. *Fígado*: Espaços porta ampliados às custas de moderada fibrose. Apresentam densa infiltração de células imaturas eritrocitárias. Os sinusóides mostram-se dilatados e também contêm células imaturas eritrocitárias. Pelo tricrômico de Masson notam-se no interior de alguns lóbulos fibrose focal que chega mesmo a isolar ilhotas de células parenquimatosas. A impregnação pela prata mostra as fibras reticulares afastadas sob a forma de um retículo de malhas largas, correspondendo às zonas de fibrose observadas pelo Masson. Não foram vistas leishmânias nem focos de necrose. *Pâncreas*: O estroma exibe acentuado edema. Apreciam-se zonas de densa infiltração de neutrófilos, linfócitos e histiócitos. Em uma artéria situada próxima à superfície do órgão encontra-se edema e infiltração de neutrófilos, linfócitos dissociando a parede. Na média, observa-se um macrófago com o citoplasma repleto de leishmânias. *Gânglio peripancreático*: Os sinusóides mostram-se dilatados e chama a atenção a densa infiltração de plasmócitos e de células reticulares com núcleo gigante, às vêzes multilobulado. Algumas destas células contêm leishmânias no citoplasma. *Língua*: Epitélio sem alterações. A porção muscular mostra acentuado edema dissociando as fibras. Existem focos de infiltração de neutrófilos, linfócitos, histiócitos e plasmócitos, nos quais as fibras musculares apresentam-se destruídas. Não foram vistas leishmânias. *Esôfago* (ao nível do cárdia e têrço inferior): A mucosa mostra edema, congestão e moderada infiltração focal de polimorfonucleares neutrófilos. A camada muscular exibe, no interstício, numerosas células reticulares, de núcleo volumoso e com o citoplasma repleto de leishmânias, dispostas isoladamente, ou no centro de focos inflamatórios, constituídos por linfócitos, histiócitos e neutrófilos. Por vêzes, há formações semelhantes a granulomas com células epitelióides, centradas por essas células reticulares. Os focos inflama-

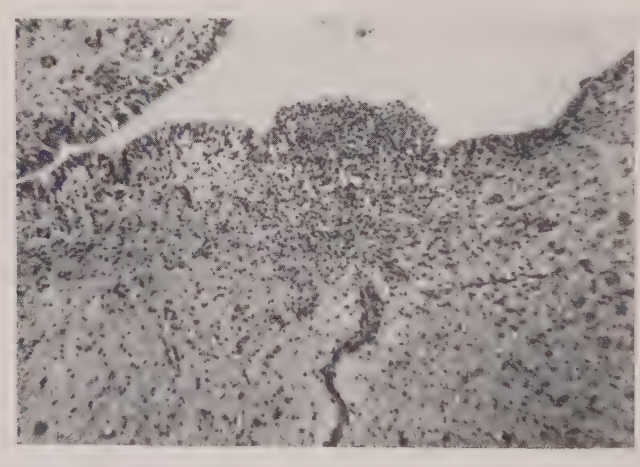


Fig. 6 — Caso 6 (cérebro H.E. 80×) — Sob o epitélio ependimário notam-se focos circunscritos de proliferação microglial.

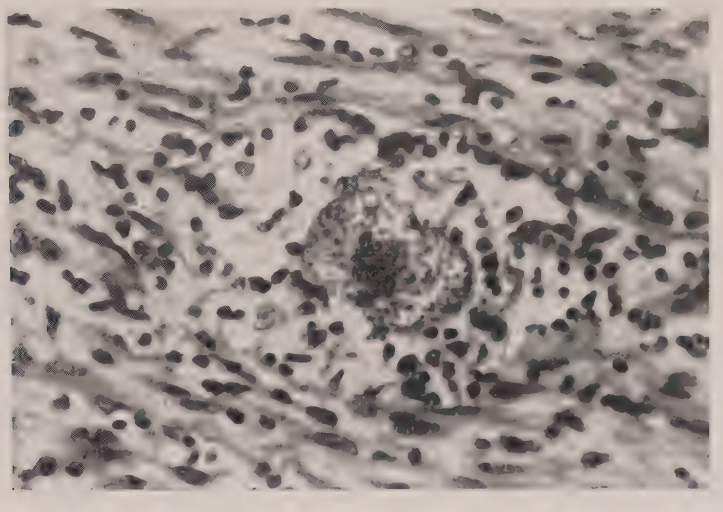


Fig. 7 — Caso 6 (esôfago H.E. 360×) — No seio das fibras musculares, no interior de uma formação histiocitária, aprecia-se célula reticular contendo leishmânias.

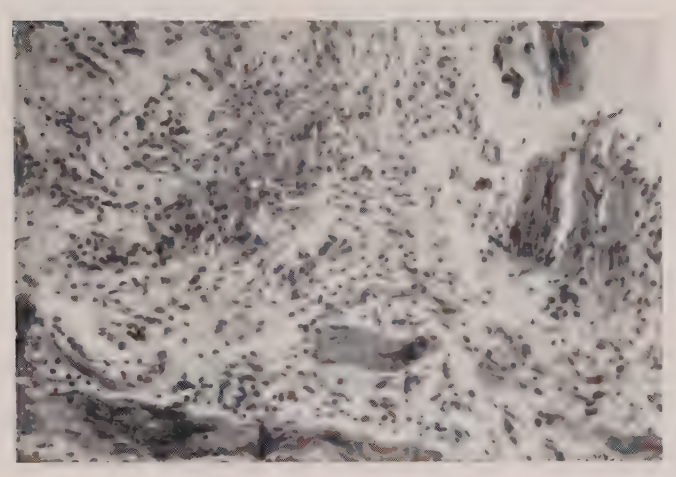


Fig. 8 — Caso 6 (esôfago H.E. 144×) — Aprecia-se gânglio nervoso, parcialmente destruído, com infiltração inflamatória.

tórios situam-se igualmente ao nível do plexo mioentérico de Auerbach que se mostra, em certo trecho, totalmente destruído e substituído pelo infiltrado. Por outro lado, apreciam-se porções de plexo de aspecto normal. Na adventícia verifica-se, no interior de um nervo, uma célula reticular com o citoplasma repleto de leishmânias. Outra secção do nervo mostra densa infiltração de linfócitos e de neutrófilos. *Estômago*: Nota-se edema das camadas mucosa e submucosa. Na *muscularis mucosae* observa-se célula reticular com o citoplasma cheio de leishmânias. Na camada muscular há numerosos focos de infiltração linfo-histiocitária, intersticiais. Por vêzes formam-se estruturas de aspecto semelhante a granulomas, constituídas por células epitelióides e linfócitos. Apreciam-se ainda células reticulares repletas de leishmânias, isoladas ou no seio do processo inflamatório. O infiltrado inflamatório ocorre também ao nível do plexo mioentérico de Auerbach, levando, por vêzes, à sua total destruição. Numa secção foi possível observar uma célula reticular cheia de leishmânias na vizinhança de células ganglionares do plexo de Auerbach, aparentemente indenes. *Duodeno*: Verifica-se acentuado edema em tôdas as camadas acompanhado de infiltração predominantemente de polimorfonucleares neutró-

filos. *Jejuno-íleo*: Ao nível das camadas submucosa e serosa há edema e infiltração linfo-histioplasmocitária. Na camada muscular, o edema dissocia as suas fibras e, ademais, existem focos inflamatórios de igual tipo associados a células reticulares repletas de leishmânias. *Intestino grosso*: Apreciam-se ao nível das camadas submucosa e serosa edema e infiltração linfo-histioplasmocitária. Na muscular existem focos de infiltração linfo-histiocitária com destruição das fibras. *Baço*: Sinusóides dilatados contendo alguns focos de eritropoiese. Pela impregnação pela prata não foram observadas alterações. Folículos pouco desenvolvidos. *Rim*: Acentuada congestão. No estroma observam-se áreas focais de infiltração linfo-histioplasmocitária. Na pélvis há acentuado edema com igual infiltração e em certo trecho nota-se uma célula reticular com o citoplasma abarrotado de leishmânias. *Bexiga*: A mucosa mostra edema e em certa zona, célula reticular com o citoplasma repleto de leishmânias. A camada muscular apresenta áreas de infiltração linfo-histiocitária ao lado das mesmas células reticulares volumosas, contendo leishmânias. *Supra-renal*: Sinusóides dilatados, mostrando células imaturas eritrocitárias. *Pele*: Epiderme sem alterações. A derme exibe edema e moderada infiltração linfo-histiocitária perivascular e focos hemorrágicos. Na hipoderme nota-se igual aspecto. *Músculo esquelético*: As fibras mostram variados graus de degeneração desde a perda de estriação à necrose. Há edema dissociando as fibras e focos de infiltração linfo-histioplasmocitária. Outros órgãos estudados (hipófise, pulmões, timo, trompa e ovário) não apresentaram alterações. *Placenta*: As vilosidades mostram-se ampliadas por acentuado edema, chegando algumas vêzes mesmo a apresentar o aspecto hidrópico. Vêem-se vasos ectasiados, cheios de células imaturas eritrocitárias. As células de Hofbauer estão hiperplasiadas. Algumas destas contêm leishmânias no citoplasma. O cordão umbilical não apresentou alterações.

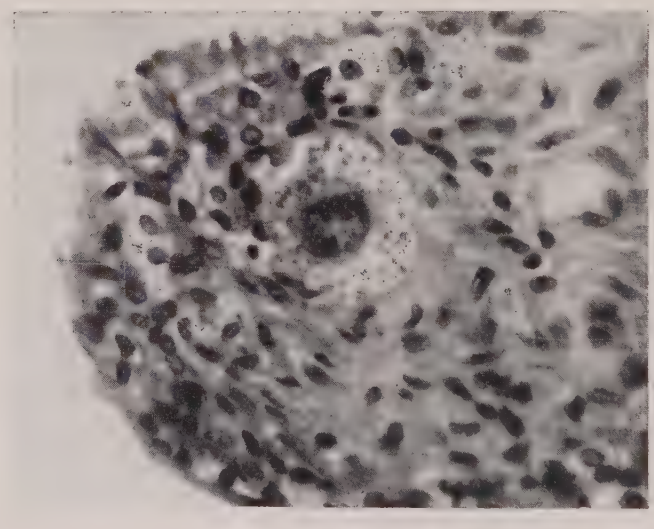


Fig. 9 — Caso 6 (bexiga H.E. 360×) — No cório, sob o epitélio transicional, observa-se célula reticular contendo leishmânias.

COMENTÁRIOS

As observações apresentadas confirmam de modo claro e definitivo a transmissão congênita da doença de Chagas.

Nesses casos foram excluídas outras vias de transmissão da doença, podendo-se concluir, de modo categórico, ter sido a transmissão congênita. A transmissão indubitàvelmente ocorreu por via transplacentária no curso de uma parasitemia materna. É nossa crença de que o tripanosoma atravesse o epitélio corial e assim vai parasitar o feto. Neste a doença assume caráter agudo e ocasiona perturbações no seu desenvolvimento, levando constantemente à prematuridade. É certo, portanto, incluir-se a doença de Chagas entre as causas de prematuridade.

Como se vê pelo Quadro I, tôdas as pacientes tinham a forma crônica, sendo 4 cardiopatas, 2 já descompensadas. De certo modo estas nossas observações contrariam as

QUADRO I

Análise dos aspectos principais das observações clínicas maternas.

Caso nº	Idade materna	Nº de gestações	Nº de partos	Abortos	Achados clínicos			Forma clínica
					Xeno	Reação de M.G.	Electrocardiografia	
1	20	1	1	—	+	+	Bloqueio completo de ramo direito. Bloqueio AV do 1º grau.	Cardiopatia crônica compensada.
2	25	2	2	—	—	+	Normal.	Forma crônica sem evidências de cardiopatia.
3	17	1	1	—	...	...	...	...
4	26	4	3	1	—	+	Distúrbio difuso retardandando a velocidade de despolarização e recuperação.	Cardiopatia crônica compensada.
5	27	1	1	—	—	+	Bloqueio AV total.	Cardiopatia crônica descompensada (grau IV).
6	19	1	1	—	—	—	Bloqueio completo de ramo direito.	Cardiopatia crônica descompensada (grau III).

idéias de OLIVEIRA [22], que acredita ser a transmissão congênita excepcional na fase crônica da doença.

Temos observado, de outro lado, pacientes chagásicos cardiopatas darem à luz a fetos livres da infecção. Ocorre-nos como explicação para o fato a inexistência nesta paciente de surtos parasitêmicos durante o curso da gravidez. A não ser que, segundo as experiências de WERNER [28], se creia na possibilidade de fatôres lesivos associados, agindo sôbre a placenta, permitirem a transmissão.

O estudo da placenta traz algumas anotações de relêvo. Macroscòpicamente apresentam-se volumosas, com largos cotilédones, esbranquiçadas e suculentas, lembrando de alguma maneira, em seu conjunto, o aspecto observado na sífilis e eritroblastose. As alterações constatadas ao exame microscópico foram, principalmente, aumento pronunciado das vilosidades às custas de acentuado edema, proliferação de células de Hofbauer e, por vêzes, focos extensos ou superficiais de necrose. Êstes não parecem decorrer de perturbação vascular primária. As leishmânias foram encontradas no citoplasma de células de Hofbauer ou isoladas no estroma. Acreditamos devam ser as lesões necróticas secundárias à penetração do parasito. Em relação com estas áreas sempre foi visto um maior número de leishmânias.

A existência de hidropisia e maceração fazem obrigatório o diagnóstico diferencial com a sífilis e a eritroblastose, entidades que em nossos casos foram definitivamente afastadas.

A qualidade e a intensidade das lesões observadas foram variáveis nos diversos órgãos e tecidos examinados.

No cérebro observamos focos de proliferação microglial sob a forma de pequenos granulomas ao nível do córtex e da substância branca, notadamente na região subependimária, ao nível dos ventrículos laterais.

QUADRO II

Principais aspectos dos casos de forma congênita da doença de Chagas.

Caso nº	Condição e idade	Manifestações clínicas	Achados anátomo-patológicos				
			Exame externo	Exame interno	Ex. dos órgãos	Estudo histopatológico	Placenta
1	Feto, 6 meses	Maceração	Maceração	—	—	—	Placentite chagásica; presença de leishmânias.
2	Feto, 6 meses	Maceração	Maceração	—	—	—	Placentite chagásica; presença de leishmânias.
3	Feto, 6 meses	Hidropsia	Edemas	Derrames cavitários	Pontilhado leitoso vent. lat. cérebro e sup. hepática	Pancardite. Encefalite granulomatosa. Leptomeningite. Miosite. Fibrose hepática. Pancreatite. Presença de leishmânias em coração, fígado, pâncreas, cérebro, pele, musc. esq. e duodeno.	Placentite chagásica; presença de leishmânias.
4	Recém-nato prematuro, 2,30 horas	Hidropsia. Petéquias	Edemas	Derrames cavitários. Hepatosplenomegalia	—	Miocardite. Hiperplasia fibroreticular baço. Leishmânias em coração e pele (panvasculariteo).	—
5	Recém-nato prematuro, 5 dias	Crises convulsivas. Vômitos. Edema. Icterícia	Edema. Cianose	—	Pneumonia	Leishmânias no miocárdio sem reação inflamatória. Leptomeningite. Pneumonia.	—
6	Feto, 7 meses	Hidropsia. Petéquias	Petéquias. Edemas	Derrames cavitários. Hepatosplenomegalia	Ampliação espaços-porta	Miocardite. Miosite, Fibrose hepática. Encefalite granulomatosa. Leishmânias no pâncreas, coração, esôfago, estômago, intestino delgado, bexiga, rim e gânglio linfático.	Placentite chagásica; presença de leishmânias.

Êste último aspecto histológico correspondia, macroscòpicamente, em um caso, a um pontilhado leitoso na superfície dos ventrículos. Os achados microscópicos são idênticos aos que CARDOSO [5] descreve como encefalite granulomatosa não supurativa. Em 3 casos havia meningite, constituída predominantemente por infiltrado linfocitário.

Por três vêzes observou-se miocardite expressada morfològicamente por um infiltrado de linfócitos, plasmócitos, histiócitos e polimorfonucleares neutrófilos. Também no epicárdio e endocárdio encontrou-se infiltração inflamatória. As leishmânias foram vistas no sarcoplasma de algumas fibras, embora também se verificassem no interior de histiócitos ao nível do epicárdio. Em um recém-nato havia parasitismo das fibras cardíacas, com raras leishmânias, sem reação inflamatória intersticial.

Uma vez, encontramos na camada muscular do esôfago, estômago e intestino delgado, células reticulares parasitadas por leishmânias, ao lado de processo de miosite focal. Estas células aparecem ora independentes de reação inflamatória, bem como no centro de reação histiocitária. Foram apreciadas alterações no plexo de Auerbach e pôde-se surpreender etapas diferentes do processo lesional, desde a presença de célula parasitada vizinha a um gânglio nervoso, até a completa destruição dêstes pela reação inflamatória. Neste mesmo caso, na adventícia do esôfago, foram vistos histiócitos com leishmânias dentro de um nervo, sem reação inflamatória, bem como em secção distinta, outro segmento nervino com densa infiltração linfocitária. Há discussões sôbre a maneira como se lesam os plexos nervosos do esôfago ou, generalizando, os dos demais segmentos intestinais. Parece-nos certo aceitar serem as lesões descritas subseqüentes a uma ação local do parasito. As lesões são estritamente focais, não generalizadas. O foco inflamatório primário, desenvolvido em tôrno a uma célula com leishmânias, após sua destruição, poderá ser encontrado tanto na camada muscular como no plexo.

As primeiras referências ao encontro de leishmânias na musculatura lisa do esôfago em material humano devem-se a KOEBERLE & NADOR [14]. Propõem serem as lesões subseqüentes à liberação dos parasitos nos tecidos vizinhos, onde provocam alterações inflamatórias, produzindo-se, secundàriamente, nos plexos, por propagação linfática, idêntico processo inflamatório. As lesões do plexo são assim, no modo de pensar daqueles autores, conseqüência do processo inflamatório ocorrido primàriamente nas fibras musculares. KOEBERLE [13], mais tarde, especula a respeito da existência de uma neurotoxina, que liberada após a desintegração das leishmânias, seria responsável pela lesão específica do sistema nervoso vegetativo periférico.

OKUMURA & col.[21], estudando as lesões produzidas no trato digestivo do camundongo, confirmam os achados de KOEBERLE, anotando miosite focal recorrente e destruição focal secundária dos plexos.

BRITO & VASCONCELOS [2], por outro lado, estudando 91 biopsias de esôfagos humanos, referem a existência de miosite focal ao lado de destruição do plexo e formação secundária de neuromas, com infiltrado crônico em tôrno.

O estudo do fígado nas formas agudas da doença mereceu trabalhos prévios de REZENDE [25] e MAZZA & JORG [19]. REZENDE estudou as alterações hepáticas em 12 casos humanos, realizando biopsia por punção. Verificou a existência de infiltrados linfo-histioplasmocitários nos espaços portais, focos inflamatórios intralobulares, hiperplasia e hipertrofia de células de Kupffer, ao lado de metamorfose gordurosa. Não encontraram, porém, leishmânias. MAZZA descreve nódulos de histiocitose ricos em leishmânias, com dissociação local do parênquima. Refere ainda à infiltração inflamatória nos espaços de Kiernan.

Dois dos nossos casos mostraram alterações proeminentes no fígado. Elas serão motivo de comentários mais detalhados em trabalho posterior. No caso 3 as alterações microscópicas principais foram focos esparsos de necrose e hemorragia, por vêzes atingindo todo o lóbulo. Observou-se ainda espessamento, hiperplasia e colapso do retículo. Encontraram-se leishmânias apenas em um histiócito num espaço portal. Em outro

caso (6) apreciou-se, ocasionalmente, moderada fibrose intralobular.

Entre os baços estudados, o único encontro de importância foi hiperplasia de células reticulares no caso 3, onde, concomitantemente, registraram-se focos necróticos no fígado. Não foram encontradas leishmânias nos baços.

As alterações determinadas pela doença de Chagas na pele, são, geralmente, enquadradas nos grupos: chagomas de inoculação, chagomas metastáticos, chagomas hematogênicos e esquizotripânides [23]. Howard [11] cita a existência de um chagoma ulcerado em um dos seus casos de doença de Chagas congênita. Êste é o único relato de lesão cutânea na forma congênita da doença. Mazza & col.[15, 16, 17, 19] dedicaram-se em diferentes trabalhos ao estudo das lesões cutâneas na forma aguda, no homem. Nossos comentários giram em tôrno das lesões descritas como esquizotripânides, principalmente porque as lesões cutâneas por nós registradas poderiam ser enquadradas nesse grupo. Em 3 casos estudamos secções de pele, 2 dos quais exibindo macroscòpicamente petéquias, ao nível das quais foi procedida a biopsia. Em todos os casos encontraram-se vascularite e hemorragia perivascular. Particularmente em um caso, onde a reação inflamatória era sobremaneira intensa, foram encontrados histiócitos, contendo leishmânias, na parede de arteríolas. Havia aí pronunciada panarterite exsudativa. Em outro caso os histiócitos com leishmânias foram identificados na derme papilar, em relação facultativa com pequenos focos de necrose. Êstes achados são semelhantes àqueles registrados por Mazza & Jorg [18] em material experimental. Em nosso material não observamos citosteatonecrose. Apesar do encontro de leishmânias em um caso com lesões descritas como esquizotripânides, Mazza [15] considera tais lesões como de ordem alérgica.

Pela observação do nosso material, parece-nos que essas lesões devem ser de caráter local, embora sistematizado, em tôrno a vasos face a um surto de disseminação hematogênica do parasito. Assim, muito embora tenhamos utilizado a expressão "esquizotripânides" onde enquadramos as lesões observadas, não admitimos necessàriamente obedeçam elas a um mecanismo alérgico.

As alterações observadas na forma crônica da doença de Chagas são predominantemente registradas no tecido muscular cardíaco e no aparelho digestivo ou no sistema nervoso vegetativo de determinados órgãos. Experimentalmente, reproduzindo de alguma maneira a forma aguda da doença, há relatos destacando um envolvimento predominantemente retículo-histiocitário. Em vista dêsse fato surgiu a idéia de que existissem raças reticulotrópicas e miotrópicas do parasito [26]. Tagliaferro & Pizzi [26], comentando êsse aspecto, consideram que raças diferentes de parasitos diferem no seu tropismo por tecidos. Experimentando a respeito, referem uma invasão precoce e sistêmica das células reticulares nas cêpas ditas reticulotrópicas, mas registram também o fato, embora raramente, nas cêpas que designam como miotrópicas. Campos [4] estuda uma "cêpa neurotrópica" do *Schizotripanum cruzi*, assinalando nos cães inoculados uma forma paralítica. Andrade [1], baseado em material experimental, acredita que exista no animal não resistente, uma fase de generalização predominantemente retículo-histiocitária, resultando o parasitismo das fibras musculares na fase crônica da doença.

Diante dos nossos achados ocorreu-nos que pudesse haver um parasitismo inicial do SRH, como acontece em outras protozoonoses, como o calazar e a malária. Impressiona a hiperplasia e o parasitismo de células reticulares, sobremaneira evidente no caso 6, onde, de outro lado, o parasitismo de fibras musculares era inexpressivo. Haveria, ao nosso ver, uma fase inicial de parasitismo retículo-histiocitário, com metastatização subseqüente, e então, parasitismo de outros elementos tissulares, especialmente músculos.

SUMMARY

On congenital Chagas' disease. Anatomopathological study of six cases.

The Authoress presents 6 cases of the congenital form of Chagas' disease observed amongst 220 necropsies of fetuses and new-

borns. All the mothers were patients with the chronic form of the disease.

The simultaneous findings of leishmania in fetus and placenta in the same case is recorded for the first time, giving chance to establish inequivocally the transplacentary route of transmission.

Fetus, newborn and placenta were studied by gross and microscopic examination. The main findings were reported in the central nervous system, heart, liver, digestive tract and skin. The inflammatory reaction was both exsudative and histiocitary. In the central nervous system the lesion was a granulomatous encephalitis and an exsudative leptomeningitis. There was myocarditis with leishmaniae in the sarcoplasma of the cardiac fibers. Foci of necrosis and intralobular fibrosis were described in the liver. Presence of leishmaniae was noted at the level of the esophagus, in the nerve fibers and near the myoenteric plexus. The Authoress believes that the inflammatory reactions observed in these structures is primary and due to rupture of the reticular cells, with local dissemination of leishmaniae. The skin lesions were petechias whose microscopic features were represented by panvascularitis with the presence of leishmaniae in the arterial wall.

Intensity of S.R.H. parasitism and notorious hyperplasia are stressed.

Based upon these findings, the Authoress suggests a possible analogy of the pathogeny of Chagas' disease with that of other diseases due to protozoons. At first there was parasitism only of the S.R.H. system; parasitism of muscle fibers occurred later, secondary to hematopoietic dissemination.

AGRADECIMENTOS

Desejamos agradecer os conselhos e sugestões do Dr. A. M. Silvany Filho na organização dêste trabalho, bem como ao Dr. Armênio Guimarães pelos exames clínicos e electrocardiográficos das pacientes. À bibliotecária D.ª Eurídice Pires agradecemos a obtenção da maior parte do material bibliográfico.

REFERÊNCIAS

1. ANDRADE, Z. — Anatomia patológica da doença de Chagas. Rev. goiana Med. **4**: 103-119, 1958.
2. BRITO, T. & VASCONCELOS, E. — Necrotizing arteritis in megaesophagus; histopathology of ninety-one biopsies taken from the cardia. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo **1**:195-206, 1959.
3. CAMPOS, E. S. — Estudos sôbre uma raça neurotrópica de *Trypanosoma cruzi*. An. Fac. Med. Univ. São Paulo **2**:197-201, 1927.
4. CAMPOS, E. S. — Transmissão intra-uterina do *Trypanosoma cruzi* na infecção experimental do cão. An. Fac. Med. Univ. São Paulo **3**:35-39, 1929.
5. CARDOSO, R. — Lesões do sistema nervoso central em 4 casos infantis agudos de doença de Chagas. Bol. Inst. Puericult. Univ. Brasil **17**:101-110, 1960.
6. CHAGAS, C. — Estado atual da trypanosomiase americana. Rev. Biol. & Hig. **5**:58-64, 1934.
7. CHAGAS, C. — Nova entidade mórbida no homem: resumo geral de estudos etiológicos e clínicos. Mem. Inst. Oswaldo Cruz **2**:219-275, 1911.
8. DAO, L. — Otros casos de enfermedad de Chagas en el Estado Guarico (Venezuela): formas agudas y crónicas; observación sobre enfermedad de Chagas congénita. Rev. Policlín. Caracas **17**:17-32, 1949.
9. GAVALLER, B. — Enfermedad de Chagas congénita: observación anatomopatológica en gemelos. Bol. Matern. Concepción Palacios **4**:59-64, 1953.
10. GRELLE, F. C. — Manual de obstetrícia, 2ª ed. Rio de Janeiro, Ateneu, 1960.
11. HOWARD, J. E.; RIOS, C.; EBENSPERGER, I. & OLIVOS, P. — Enfermedad de Chagas congénita. Bol. chil. Parasitol. **12**:42-45, 1957.
12. JORG, M. E. — Tripanosomiasis cruzi congénita mortal en lactente de 17 días de vida. Conferencia Nacional de Enfermedad de Chagas, 1ª, Buenos Aires, 1953.
13. KOEBERLE, F. — Patogenia da moléstia de Chagas. Rev. goiana Med. **3**:155-180, 1957.
14. KOEBERLE, F. & NADOR, E. — Etiologia e patogenia do megaesôfago no Brasil. Rev. paulista Med. **47**:89-107, 1955.
15. MAZZA, S.; BASSO, G. & BASSO, R. — Investigaciones sobre la enfermedad de Chagas; comprobación por biopsia de la naturaleza chagásica de la esquizotripanide eritematosa polimorfa. Misión Est. Patol. reg. argent., publicación nº 56, 1941.

16. MAZZA, S.; BASSO, G. & R. — Investigaciones sobre enfermedad de Chagas; esquizotripánides ulcerosas tardias en enfermedad de Chagas y otras manifestaciones eruptivas. Misión Est. Patol. reg. argent., publicación nº 71, 1946.

17. MAZZA, S.; BASSO, G.; BASSO, R.; FREIRE, R. S.; HERRERA, J. C.; JÖRG, M. E. & MIYARA, S. — Investigaciones sobre enfermedad de Chagas; esquizotripánides; manifestaciones agudas en la enfermedad de Chagas (exantemas o roseolas). Misión Est. Patol. reg. argent., publicación nº 51, 1941.

18. MAZZA, S. & JÖRG, M. E. — Parasitismo experimental de roedores del genero *Ctenomys* por *Schisotrypanum cruzi*. Misión Est. Patol. reg. argent., publicación nº 65, 1943.

19. MAZZA, S. & MIYARA, S. — Esquizotripánides eritematosas polimorfas. Misión Est. Patol. reg. argent., publicación nº 53, 1941.

20. NATTAN-LARRIER, L. — Hérédité des infections expérimentales à *Schizotrypanum cruzi*. Bull. Soc. Pathol. éxot. **14**:232-238, 1921.

21. OKUMURA, M.; BRITO, T. de; SILVA, L. H. P. da; SILVA, A. C. da & CORRÊA *Neto*, A. — The pathology of experimental Chagas' disease in mice. I. Digestive tract changes, with a reference to necrotizing arteritis. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo **2**:17-28, 1960.

22. OLIVEIRA, F. C. — A doença de Chagas no ciclo grávido-puerperal. Tese Fac. Nac. Med. Univ. Brasil. Uberaba, 1958.

23. PELLEGRINO, J. & REZENDE, C. — A doença de Chagas na infância. Mem. Inst. Oswaldo Cruz **51**:545-610, 1953.

24. REZENDE, J.; BARCELLOS, J. M. & SANTOS, A. da S. — Placentite chagásica; um caso provável de transmissão placentária da esquizotripanose humana. Rev. Ginecol. & Obstetr. **105**:591-602, 1959.

25. REZENDE, J. M. — Alterações hepáticas na fase aguda da doença de Chagas. Congresso Brasileiro de Gastroenterologia, 9º, Rio de Janeiro, 1957.

26. TAGLIAFERRO, W. & PIZZI, T. — Connective tissue reactions in normal and immunized mice to a reticulotropic strain of *Trypanosoma cruzi*. J. infect. Dis. **96**:199-226, 1955.

27. VILLELA, E. — A transmissão intra-uterina da moléstia de Chagas; encephalite congenita pelo *Trypanosoma cruzi* (nota prévia). Folha méd. **4**:41-43, 1923.

28. WERNER, H. & KUNERT, H. — Ueber die Ursache von congenitalen Protozoen-Infektionen. Ztschr. Tropenmed. & Parasitol. **9**: 17-25, 1958.

Recebido para publicação em 3 dezembro 1960.

Rev. Inst. Med. trop. São Paulo
2(6):335-340, novembro-dezembro 1960

A REAÇÃO INTRADÉRMICA NA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI

VI. Comportamento da resposta cutânea após terapêutica específica

J. Pellegrino e J. M. Pompeu Memoria

RESUMO

A reação intradérmica, com antígenos de cercária, verme adulto e ôvo (*S. mansoni*), foi praticada em 33 pacientes com esquistossomose mansoni, antes e 1, 2, 4, 6, 9 e 12 meses depois de terem recebido medicação antimonial. De acôrdo com o resultado do tratamento, os pacientes foram divididos em dois grupos: a) não curados (17 casos); b) possìvelmente curados (16 casos). Os resultados não evidenciaram, nos dois grupos, nenhuma tendência para a negativação do teste cutâneo até 12 meses após o término do tratamento. Na opinião dos autores, o teste cutâneo não deve ser usado como critério de cura na esquistossomose mansoni.

INTRODUÇÃO

Desde o trabalho inicial de Fairley & Williams, em 1927, sabe-se que a reação intradérmica, em pacientes com esquistossomose, de regra continua positiva após tratamento específico. Êste fato tem sido confirmado por numerosos autores com diversos antígenos (Manson-Bahr [7], Talliaferro & Talliaferro [22], Khalil & Hassan [5], Oliver-Gonzalez & Pratt [15], Lopes [6], Mayer & Pifano [9, 10], Martins [8], Rodrigues da Silva & Costa [21], Pesigan & col.[20], Oliver-Gonzalez [12], Davies & Eliakim [3], Oliver-Gonzalez, Bauman & Benenson [14]).

Entretanto, alguns autores (Alves & Blair [1], Katzin & Most [4], Most & col.[11]) admitem que o teste intradérmico se negativa quando a terapêutica específica é bem sucedida. Para êsses autores, a negativação do teste cutâneo depois do tratamento significaria a cura da infecção.

No presente trabalho serão relatados os resultados da reação intradérmica feita com antígenos de cercária, verme adulto e ôvo (*S. mansoni*) em pacientes com esquistossomose, antes de medicação específica e até 12 meses depois.

MATERIAL E MÉTODOS

Casos de esquistossomose. As nossas observações foram feitas em 33 pacientes adultos (20 a 33 anos de idade), do sexo masculino, com exame de fezes positivo para ovos de *S. mansoni*. Os pacientes foram selecionados entre elementos da Polícia Militar, sediados em Belo Horizonte. Dadas as atividades e hábitos dos pacientes, as possibilidades de reinfecção após o tratamento podem ser consideradas como mínimas.

Terapêutica específica. O tratamento dos pacientes foi feito com *Triostib* (gluconato trivalente de antimônio e sódio) e *Sulfan-*

Inst. Nacional de Endemias Rurais, Centro de Pesquisas de Belo Horizonte e Inst. de Biologia, Fac. de Filosofia da Univ. de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

timon (dimercapto-succinato de antimônio), de acôrdo com os seguintes esquemas:

Triostib: 20 mg/k de pêso, dose total dividida em 5 dias; administração endovenosa. Receberam êste tratamento 24 pacientes.

Sulfantimon: 40 mg/kg de pêso, dose total dividida em 5 dias; administração por via intramuscular. Receberam êste tratamento 9 pacientes.

O contrôle parasitológico da eficiência terapêutica foi feito por exames de fezes repetidos (6 a 8 vêzes) no período compreendido entre 4 e 8 meses após o término do tratamento. O método usado para o exame cropológico foi o de Hoffman, Pons & Janer, descrito em trabalho anterior (Brener, Pellegrino & Chiari [2]). Foram considerados como possìvelmente curados os indivíduos nos quais o exame de fezes foi repetidamente negativo.

Antígenos. As reações intradérmicas foram feitas com antígenos de cercária, verme adulto e ôvo diluídos a 1:1.000 em relação ao pêso do material dessecado. As técnicas de preparação dos antígenos acham-se descritas em trabalhos anteriores (Pellegrino & Memoria [18, 19]).

Reação intradérmica. Os antígenos (0,05 ml) foram injetados na face flexora do antebraço com seringa tipo tuberculina de 0,25 ml de capacidade. A leitura foi feita 15 minutos depois, determinando-se a área das pápulas de acôrdo com o método de Pellegrino & Macedo [17]. Foram consideradas positivas as reações com áreas equivalentes a 1,2 cm² ou mais. As reações foram praticadas antes do tratamento e 1, 2, 4, 6, 9 e 12 meses depois.

QUADRO

Reação intradérmica com antígeno de cercária, verme adulto e ôvo, em pacientes com esquistossomose mansoni, antes e depois do tratamento específico. Resultados expressos em áreas médias (cm²) das pápulas.

	Antígeno de cercária		Antígeno de verme adulto		Antígeno de ôvo	
	Em pacientes não curados	Em pacientes possìvelmente curados	Em pacientes não curados	Em pacientes possìvelmente curados	Em pacientes não curados	Em pacientes possìvelmente curados
Antes do tratamento	1,72	2,32	1,96	2,54	1,78	2,14
Após 1 mês	1,92	2,08	1,93	2,42	1,68	1,69
2 meses	1,81	2,32	1,93	2,30	1,62	1,90
4 meses	1,84	2,39	2,00	2,39	1,54	1,92
6 meses	2,40	2,66	2,40	2,59	1,75	2,27
9 meses	2,36	2,40	2,36	2,37	1,94	2,03
12 meses	1,98	2,10	2,26	2,16	1,84	2,00

Nota: — Os pacientes possìvelmente curados tiveram 6 a 8 exames negativos entre 4 a 8 meses após o tratamento.

RESULTADOS

O contrôle da eficiência terapêutica feito pelo exame de fezes, repetido até 8 vêzes depois do término do tratamento, mostrou que êste foi mal sucedido em 17 pacientes. Em 16 casos os exames mantiveram-se negativos para ovos viáveis ou maduros de *S. mansoni*, após o tratamento. De acôrdo com êstes resultados dividimos os pacientes em dois grupos: a) não curados; b) possìvelmente curados.

Os resultados das reações intradérmicas feitas antes e depois do tratamento acham-se resumidos no Quadro. No grupo de indivíduos tratamentos e não curados (Fig. 1), a análise de variância mostrou que as diferenças entre as áreas médias obtidas em diferentes ocasiões foram estatìsticamente significativas para os antígenos de cercária e verme adulto. Entretanto, a comparação da área média obtida antes contra as áreas obtidas depois do tratamento foi significativa apenas para o antígeno de cercária (nível de 5% de probabilidade). No grupo de indivíduos tratados e possìvelmente curados (Fig. 2), sòmente para o antígeno de ôvo as diferenças entre as áreas médias obtidas nos diversos intervalos foram estatìsticamente significativas (nível de 5% de probabilidade). Para êsse antígeno, a diferença entre a área média obtida antes e as verificadas depois do tratamento não foi estatìsticamente significativa. A figura 2 mostra claramente que, embora tenha havido variação nos resultados da área média depois do tratamento, os níveis mantiveram-se sempre muito acima do limite inferior de positividade (1,2 cm^2). Mesmo examinando-se os casos, individualmente, não se observou nenhuma tendência para a negativação do teste cutâneo até 12 meses após o tratamento.

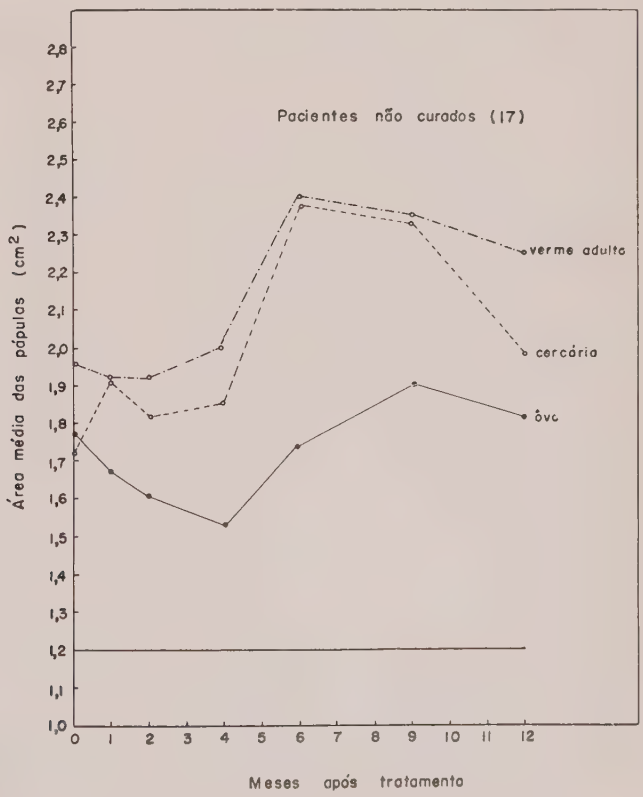


Fig. 1 — Grupo de pacientes tratados e não curados. Área média das pápulas obtidas antes e depois do tratamento.

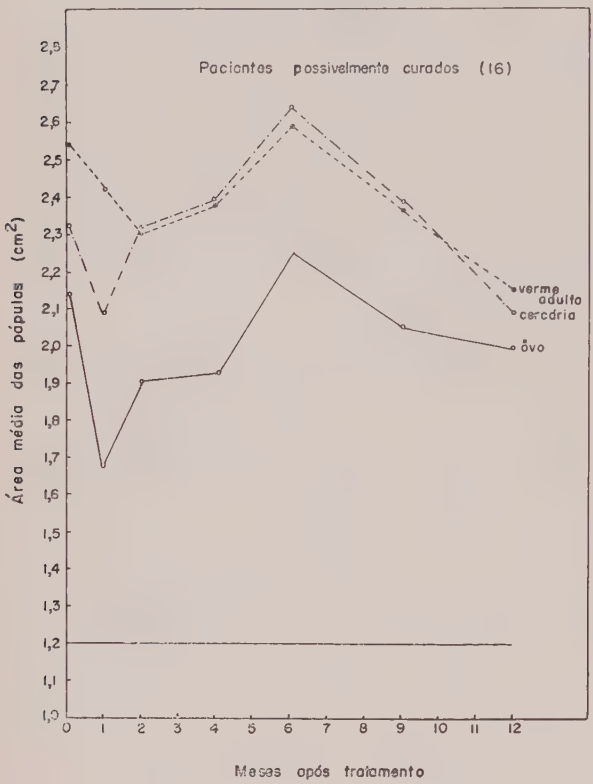


Fig. 2 — Grupo de pacientes tratados e possìvelmente curados. Área média das pápulas obtidas antes e depois do tratamento.

DISCUSSÃO

Chama a atenção, no grupo estudado, a percentagem relativamente pequena de casos que puderam ser considerados como "possìvelmente curados". Assim, de 33 pacientes que receberam terapêutica antimonial, de acôrdo com esquemas usualmente seguidos, apenas em 16 casos o exame de fezes, após o tratamento, manteve-se repetidamente (até 8 vêzes) negativo. Não nos foi possível submeter êstes pacientes à biopsia retal, o que teria tornado ainda mais rigoroso o critério de "cura" da infecção. Os nossos resultados mostram que, pelo menos durante os 12 meses que se seguiram ao término do tratamento, não foi evidenciada nenhuma tendência para a negativação do teste cutâneo feito com antígenos de cercária, verme adulto e ôvo. Portanto, em concordância com a maioria dos autores, somos de opinião que a reação intradérmica não deve ser empregada como critério de cura na esquistossomose mansoni. Resta ainda verificar o que ocorre quando a prova de transferência passiva de Prausnitz-Küstner é praticada após o tratamento (cf. PELLEGRINO [16]).

O exame do Quadro e das Figuras 1 e 2 mostra que o antígeno de ôvo proporcionou reações menos intensas do que as produzidas pelos antígenos de cercária e verme adulto, fato para o qual já chamamos a atenção em trabalho anterior (PELLEGRINO & MEMORIA [19]). A percentagem de reações positivas com o antígeno de ôvo, antes do tratamento, foi de 81,8%. Êste achado está de acôrdo com o que foi exposto em trabalho anterior (PELLEGRINO & MEMORIA [18]) e não confirma as observações de OLIVER-GONZALEZ, BAUMAN & BENENSON [13, 14], segundo as quais a reação intradérmica com antígeno de ôvo, em pacientes com esquistossomose mansoni ativa, seria negativa na maioria dos casos.

PELLEGRINO, J. & MEMORIA, J. M. P. — A reação intradérmica na esquistossomose mansoni. VI. Comportamento da resposta cutânea após terapêutica específica. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 2:335-340, 1960.

SUMMARY

The intradermal test in the diagnosis of schistosomiasis mansoni. VI. Cutaneous response after specific therapy.

The intradermal test was performed on 33 patients infected with *S. mansoni* before and after (1, 2, 4, 6, 9 and 12 months) antimonial therapy. The following antigens were used: cercarial, adult worm and egg (*S. mansoni*). The patients were classified into two groups according to results of treatment: a) not cured (17 cases); b) possibly cured (16 cases). There was no trend for negative reactions within the period studied. The Authors believe that the intradermal test should not be used as a criterion for the assessment of cure in schistosomiasis mansoni.

REFERÊNCIAS

1. ALVES, W. & BLAIR, D. M. — Diagnosis of Schistosomiasis; intradermal test using a cercarial antigen. Lancet **251**:556-560, 1946.

2. BRENER, Z.; PELLEGRINO, J. & CHIARI, E. — Valor do método de Hoffman, Pons & Janer no diagnóstico da esquistossomose mansoni. Rev. brasil. Malariol. & Doenças trop. **9**:497-500, 1957.

3. DAVIES, M. A. & ELIAKIM, M. — The value of different antigens in the diagnosis of chronic bilharziasis by the skin and complement fixations tests. Am. J. trop. Med. & Hyg. **3**:728-741, 1954.

4. KATZIN, H. & MOST, H. — Cercarial antigen (*S. mansoni*); skin test in diagnosis and management of schistosomiasis japonica. Bull. U.S. Army med. Dep. **6**:613-616, 1946.

5. KHALIL, M. & HASSAN, A. — A preliminary note on a new skin reaction in human schistosomiasis. J. Egypt. med. Assoc. **15**:192-130, 1932.

6. LOPES, D. M. — Esquistossomose e os testes intradérmicos. Minas méd. **12**:58-65, 1945.

7. MANSON-BAHR, P. — On Fairley's intradermal reaction in schistosomiasis. J. Helminthol. **7**:99-100, 1929.

8. MARTINS, A. V. — Diagnóstico de laboratório da esquistossomose mansoni. Belo Horizonte, 1949. Tese Fac. Med. Univ. Minas Gerais.

9. MAYER, M. & PIFANO, F. — El diagnóstico de rutina de la schistosomiasis mansoni por la intradermorreacción y la reacción de Fairley en la campaña anti-bilharziana. Conf. sanit. panam., 12, 1946. p. 18-22.

10. MAYER, M. & PIFANO, F. — El diagnóstico de la schistosomiasis por la intradermorreacción con un antígeno preparado de vermes adultos de *S. mansoni*. Rev. Sanid. & Asist. social **10**:3-44, 1945.

11. MOST, H.; KANE, C. A.; LAVIETES, P. H.; SCHROEDER, E. F.; BEHM, A.; BLUM, L.; KATZIN, B. & HAYMAN, J. M. — Schistosomiasis japonica in American military personnel; clinical studies of 600 cases during the first year after infection. Am. J. trop. Med. **30**:239-299, 1950.

12. OLIVER GONZALEZ, J. — Intradermal reactions to schistosome and filaria antigens in patients before and after treatment of the parasitic infection. Am. J. trop. Med. & Hyg. **2**:79-84, 1953.

13. OLIVER GONZALEZ, J.; BAUMAN, P. M. & BENENSON, A. S. — Immunological aspects of infections with *S. mansoni*. Am. J. trop. Med. & Hyg. **4**:443-452, 1955.

14. OLIVER GONZALEZ, J.; BAUMAN, P. M. & BENENSON, A. S. — Intradermal response to egg antigen in human with active treated (Fuadin) *Schistosoma mansoni* infections. Proc. Soc. exper. Biol. & Med. **87**: 186-188, 1954.

15. OLIVER GONZALEZ, J. & PRATT, C. K. — Skin and precipitin reactions to antigens from cercariae and adults of *Schistosoma mansoni*. Puerto Rico J. publ. Health & trop. Med. **20**:242-248, 1944.

16. PELLEGRINO, J. — Diagnóstico das esquistossomoses pela reação intradérmica. Rev. brasil. Malariol. & Doenças trop. **9**: 105-121, 1957.

17. PELLEGRINO, J. & MACEDO, D. G. — Novo critério de leitura da reação intradérmica na esquistossomose. Rev. brasil. Malariol. & Doenças trop. **8**:499-509, 1956.

18. PELLEGRINO, J. & MEMORIA, J. M. P. — A reação intradérmica na esquistossomose mansoni. IV. Aspectos quantitativos da reação cutânea ao antígeno de ôvo de *S. mansoni*. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo **2**:260-264, 1960.

19. PELLEGRINO, J. & MEMORIA, J. M. P. — A reação intradérmica na esquistossomose mansoni. I. Ensaios comparativos com antígenos de cercária, verme adulto, ôvo e miracídio. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo **2**: 171-176, 1960.

PELLEGRINO, J. & MEMORIA, J. M. P. — A reação intradérmica na esquistossomose mansoni. VI. Comportamento da resposta cutânea após terapêutica específica. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 2:335-340, 1960.

20. PESIGAN, T. P.; PUTONG, P. B.; GARCIA, E. G. & MILLAR, C. A. — Intradermal test for schistosomiasis japonica; preliminary report. J. Phillip. med. Assoc. 27:212-219, 1951.

21. SILVA, J. R. da & COSTA, P. D. — Os testes intradérmicos e outras reações biológicas no diagnóstico da esquistossomíase mansoni. Med., Cir., Farm. (161):497-506, 1949.

22. TALLIAFERRO, W. H. & TALLIAFERRO, L. G. — Skin reactions in persons with *Schistosoma mansoni*. Puerto Rico J. publ. Health & trop. Med. 7:23-35, 1931.

Recebido para publicação em 5 agôsto 1960.

Rev. Inst. Med. trop. São Paulo
2(6):341-346, novembro-dezembro 1960

NOVAS OBSERVAÇÕES SÔBRE O TROPISMO DO MIRACÍDIO DE *S. MANSONI* PELO MOLUSCO *A. GLABRATUS*

Kurt Kloetzel [1]

RESUMO

Em experiências planejadas para a complementação de observações anteriores, tentamos averiguar se o quimiotropismo entre miracídios de *S. mansoni* e exemplares adultos de *A. glabratus* só se exerceria nas imediações dêste último ou fôsse eficaz também através de distâncias maiores.

Colocando larvas e hospedeiro intermediário em compartimentos comunicantes de uma placa de Petri de pequenas dimensões e criando diversos graus de oportunidade para o encontro entre ambos os organismos, pudemos concluir que é tanto maior a penetração quanto menor a distância que os separa. Por conseguinte não acreditamos na existência de uma "atração miracidiana", conquanto a idéia de um tropismo químico nas proximidades do caramujo nos pareça inconteste.

Pudemos também colher dados numéricos relativos à elevada proporção de miracídios que conseguem a penetração nas condições da experiência, mais um argumento contrário à simples casualidade como único fator responsável por êste setor do ciclo evolutivo do *S. mansoni*.

INTRODUÇÃO

Em 1958, publicamos [4] os resultados de uma primeira investigação relativa a um dos aspectos das relações hospedeiro-parasito na esquistossomose, concluindo pela existência de um quimiotropismo entre miracídio e hospedeiro intermediário. Não investigamos a especificidade dêste tropismo, admitindo que seria "possível que outros organismos exerçam atração sôbre as larvas de *S. mansoni*".

Recentemente Wright [5] passou em revista o assunto e mostrou-se concorde com as nossas idéias. Barbosa [3], porém, em tese de Livre-Docência, discorda do têrmo "atração miracidiana", afirmando pela existência apenas de um "tropismo de penetração" e êste altamente inespecífico.

Tínhamos concluído [4] que havia um "tropismo entre larva e hospedeiro, eficiente pelo menos nas imediações do molusco", mas por diversas vêzes empregamos a palavra "atração" em nosso trabalho. Para Barbosa [2] "atração" necessàriamente implicaria numa ação à longa distância e discorda do uso dêste têrmo; parece-nos ainda que o autor nega a existência de qualquer tropismo outro que o reconhecimento por parte do miracídio de uma superfície que consegue perfurar, conquanto não conseguiu reproduzir em suas três experiências os achados que nos pareciam incontestes: a concentração de miracídios na vizinhança de seu hospedeiro intermediário.

Deliberamos reencetar a investigação do problema, precìpuamente visando determinar se o quimiotropismo entre larva e caramujo se fazia sentir à distância do mesmo. Os métodos usados anteriormente não se prestavam à solução desta pergunta e fazia-se

Fac. Medicina da Univ. São Paulo — Clínica de Mol. Trop. e Infectuosas (Prof. J. A. Meira).
(1) Médico da Clínica de Mol. Trop. e Infectuosas.

mister idealizar outras condições experimentais que, dificultando o contato casual entre miracídio e molusco, permitissem aquilatar que papel desempenharia uma "atração" específica.

Em nossa placa (Fig. 1), dois compartimentos iguais comunicam-se através de uma fenda. os miracídios sendo colocados em um dos compartimentos. Nas experiências da série A contamos os miracídios que, movidos pela casualidade, conseguem migrar em tempo-padrão para o lado oposto. Aumentará esta migração se colocarmos um caramujo neste lado oposto? Procuramos responder a esta pergunta por intermédio das experiências da série B.

Quantos miracídios conseguem a penetração na série B? Aumentará esta cifra se facilitarmos o encontro entre larva e hospedeiro intermediário, colocando metade dos miracídios em cada compartimento (série C) ou então juntando no mesmo compartimento miracídios e caramujos (série D)?

MATERIAL E MÉTODOS

As experiências foram realizadas nos meses de setembro e outubro do corrente ano (1960).

Utilizávamos como hospedeiro intermediário exemplares grandes de *A. glabratus* capturados em Paulista (Pernambuco) e mantidos dois anos em nossos aquários. Para obtenção de ovos de *S. mansoni* fizemos uso das fezes de um mesmo paciente, um menino de 11 anos, oriundo de Alagoas. Após repetidas sedimentações lavava-se o sedimento debaixo de uma luz intensa. fazendo-se a eclosão dos miracídios a uma temperatura aproximada de 30°C. As larvas eram colhidas uma a uma com auxílio de pipeta capilar e transferidas para a placa da experiência.

A figura 1 mostra o recipiente que utilizamos. No centro de uma placa de Petri fixávamos com parafina uma lâmina de vidro, sendo esta provida de chanfradura pela qual se criava comunicação entre os dois compartimentos iguais.

A figura 2 ilustra a esquematização das experiências.

Após a transferência de 20 miracídios para a placa de Petri e introdução de caramujo (com exceção da série A), acrescentávamos cêrca de 25 ml de água de torneira. Esta era colocada no compartimento oposto aos miracídios, para impedir que fôssem

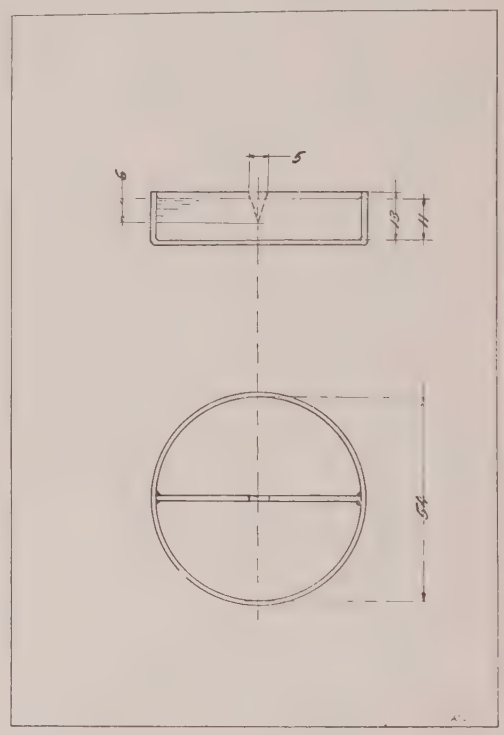


Fig. 1 — O recipiente de vidro utilizado nas experiências.

SÉRIE	ESQUEMA	MIRACÍDIOS EM	
		I	II
A		0	20
B		0	20
C		10	10
D		20	0

Fig. 2 — Esquematização das quatro séries de experiências. (Nota-se que nas séries B, C e D um caramujo foi colocado no compartimento I).

arrastados através da fenda. Na série C obturávamos primeiro a fenda com um pedaço de borracha esponjosa, a seguir introduzindo água simultâneamente em ambos os compartimentos da placa de Petri. A cunha de borracha era removida em seguida.

Cada experiência durava 30 minutos. Terminado êste período a fenda era novamente obturada e, debaixo do microscópio entomológico (aumento 8×), contávamos e removíamos um a um os miracídios dos compartimentos I e II, demorando exatamente 5 minutos para cada compartimento. Antes do início da contagem no compartimento I o caramujo era vigorosamente sacudido dentro da água, a fim de libertar os miracídios ainda não penetrados.

Para impedir que o fototropismo viciasse os resultados, a placa era iluminada por igual.

Com raras exceções efetuávamos sempre seqüências de experiências das quatro séries, alternando a ordem das mesmas. Para cada seqüência utilizávamos o mesmo caramujo, com exceção de duas ocasiões em que êste se retraiu para dentro da concha.

Destarte pensamos haver assegurado condições experimentais idênticas às quatro séries. A série A serviria de contrôle para as demais, permitindo fôsse computado o êrro decorrente da delicada metodologia, especìficamente da contagem e pipetagem das larvas.

Os parâmetros que escolhemos para expressar nossos resultados foram "deficit em II" e "deficit total". O primeiro é a diferença entre o número de miracídios colocados (20) e o número efetivamente recuperado no compartimento II. Expressa, portanto, não só o êrro experimental mas o número de miracídios que migrou para o compartimento anexo. "Deficit total" é a diferença entre o número total de miracídios colocados (20) e o número recuperado em tôda a placa; presumìvelmente compreenderá além do êrro experimental o número de miracídios já penetrados no caramujo.

A análise estatística obedeceu às normas usuais para séries dêste tipo [1]. Duas séries de 15 experiências terão diferenças estatìsticamente significativas quando a diferença entre as médias fôr pelo menos 3 vêzes o êrro-padrão desta diferença.

RESULTADOS

Os resultados das quatro séries estão compreendidos nos Quadros I a IV e a análise estatística das séries reunida no Quadro V.

QUADRO I

Resultado das experiências da série A.

Exper. nº	Contagem final em		Deficit	Total
	I	II	II	
1	5	10	10	5
2	—	15	5	5
3	6	13	7	1
4	2	8	12	10
5	1	14	6	5
6	—	19	1	1
7	6	13	7	1
8	4	13	7	3
9	3	14	6	3
10	4	10	10	6
11	3	14	6	3
12	2	17	3	1
13	2	12	8	6
14	4	12	8	4
15	5	13	7	2
Médias	3,1	13,1	6,9	3,7

QUADRO II

Resultado das experiências da série B.

Exper. nº	Contagem final em		Deficit	Total
	I	II	II	
1	—	12	8	8
2	4	14	6	2
3	4	6	14	10
4	—	8	12	12
5	—	15	5	5
6	1	13	7	6
7	2	9	11	9
8	2	12	8	6
9	3	4	16	13
10	—	12	8	8
11	3	7	13	10
12	1	6	14	13
13	1	12	8	7
14	3	3	17	14
15	4	10	10	6
Médias	1,9	9,5	10,5	8,6

QUADRO III

Resultado das experiências da série C.

Exper. nº	Contagem final em		Deficit total
	I	II	
1	2	7	11
2	—	5	15
3	2	5	13
4	2	7	11
5	5	4	11
6	4	9	7
7	7	3	12
8	2	3	15
9	3	6	11
10	1	8	11
11	5	10	5
12	5	2	13
13	6	4	10
14	1	5	14
15	3	7	10
Médias	3,1	5,7	11,1

QUADRO IV

Resultado das experiências da série D.

Exper. nº	Contagem final em		Deficit total
	I	II	
1	—	1	19
2	1	2	17
3	11	—	9
4	5	1	14
5	1	2	17
6	2	1	17
7	1	—	19
8	6	3	11
9	9	2	9
10	4	1	15
11	3	1	16
12	1	—	19
13	4	—	16
14	4	2	14
15	4	—	16
Médias	3,7	1,1	15,1

QUADRO V

Análise estatística dos resultados das quatro séries de experiências.

Série	Desvio-padrão		Diferença entre médias (a)		Êrro-padrão diferença (b)		Relação a/b	
	Def. II	Def. total	Def. II	Def. total	Def. II	Def. total	Def. II	Def. total
A	± 2,7	± 2,5	3,6	4,9	± 1,2	± 1,1	3,0	4,5
B	± 3,7	± 3,4	2,5		± 1,1			2,3
C		± 2,7						
D		± 3,2	6,5		± 1,1			5,9

DISCUSSÃO

Verificamos que na série A um deficit de 3,7 ± 2,5 foi registrado em tôda a placa, representando esta cifra o êrro experimental. No compartimento II, todavia, a redução do número de miracídios foi de 6,9 ± 2,7, porquanto inclui a migração de larvas para o compartimento oposto.

Se procedermos como na série B e colocarmos um caramujo no compartimento I, tanto se reduzirá o número de miracídios recuperados em II (deficit de 10,5 ± 3,7) como o número total recuperado (deficit to-

tal de 8,6 ± 3,4). A diferença entre as duas séries é estatìsticamente significativa para ambos os parâmetros, significando que a maior migração de miracídios através da fenda e o desaparecimento de maior quantidade de miracídios do campo visual com tôda a probabilidade não se deva ao acaso.

À base de uma análise mais superficial provàvelmente estaríamos autorizados a concluir que, a despeito do obstáculo constituído pela fenda estreita, os miracídios "pressentem" a existência de um caramujo no compartimento vizinho, o que seria verdadeira "atração à distância".

Todos nós apanhamo-nos freqüentemente no ato de "humanizar" um fenômeno biológico, esta tentação sendo especialmente insinuante no fenômeno do tropismo, ao qual a nossa imaginação sem querer atribui consciência e infalibilidade. WRIGHT [5] mostrou que a razão pela qual certos pesquisadores negavam o tropismo era a trajetória aparentemente errática e titubeante do miracídio em presença do caramujo, certamente esperando que tropismo implicasse num movimento direto, pronto e infalível em direção ao hospedeiro. Na realidade inúmeras observações científicas mostram que o animal ou a planta que se movem na procura de determinadas condições que lhe assegurem a sobrevida o fazem erràticamente, o feliz resultado final nada mais sendo que a somatória de grande número de tentativas aparentemente casuais, na rejeição de soluções erradas e aproveitamento das soluções que lhes possam constituir passo em direção ao alvo. À luz desta interpretação o tropismo seria um verdadeiro "jôgo de cabra cega", uma busca orientada pelas "informações" captadas, uma trajetória constantemente corrigida. Na ausência destas "informações" o resultado final dependeria da pura casualidade.

Parece-nos já haver provado em nosso trabalho anterior [4] que existem "informações" para o encontro do miracídio e caramujo. O problema que ora enfrentamos é saber se dêstes dados a larva já se percebe de longe ou se lhe é preciso chegar à vizinhança do hospedeiro intermediário para que possam ser de utilidade para ela. Em verdade, um organismo com a extraordinária atividade física do miracídio de *S. mansoni*, não "precisa" de atração à distância para a penetração em seu hospedeiro; mais cedo ou mais tarde encontrar-se-á próximo a êle.

As diferenças estatìsticamente significativas entre as séries A e B, verificando-se aumento na migração de larvas quando um molusco estiver presente do lado oposto, poderiam ser explicadas independentemente de uma atração à distância. Verificamos numa série de experiências aqui não incluídas que o movimento através da fenda se faz em ambos os sentidos durante os 30 minutos da experiência, a freqüência destas migrações sendo teòricamente proporcional ao número de larvas que se encontram no compartimento em questão. Fôsse idêntica a atividade física de todos os indivíduos e não fôsse o esgotamento das reservas nutritivas e deveríamos encontrar no término de algumas horas metade dos miracídios em cada compartimento. Ora, o miracídio que, impelido pela casualidade de seu movimento, consegue atravessar a fenda e, encontrando-se na vizinhança do caramujo, consegue penetração, não migra de volta para II. Será maior nestas circunstâncias o "deficit em II", porquanto a migração pràticamente só se fará num sentido.

Para determinar se as "informações" sôbre o paradeiro do caramujo são transmitidas à distância será preciso introduzir modificações às condições da série B, facilitando ou dificultando o encontro entre larva e hospedeiro intermediário. Nas séries C e D facilitamos o encontro entre os dois indivíduos, aproximando-os mais. Se fôsse verificado que a maior oportunidade para o encontro casual não conferisse vantagem com relação à série B, então poderíamos concluir que o miracídio não necessita de aproximação para atingir o seu alvo, porquanto à distância já tinha conhecimento de sua localização. A comparação entre os "deficits totais" das séries B, C e D nos permitiria decidir esta questão.

Êste parâmetro é de 8,6 ± 3,4 na série B e de 11.1 ± 2.7 na série C. A diferença não é estatìsticamente significativa.

O "deficit total" na série D, porém, é 15,1 ± 3,2, diferença altamente significativa para com a série B.

Concluímos que, com tôda a probabilidade, o quimiotropismo não é eficaz a grandes distâncias e concordamos com BARBOSA [2] quando afirma que o têrmo "atração miracidiana" levaria a interpretações errôneas. Mantemo-nos fiel à expressão anteriormente [4] empregada: "A atividade própria da larva leva-a para junto de seu hospedeiro potencial; a presença de substâncias libertadas pelo molusco a retém".

Esta é a nossa interpretação do tropismo entre miracídio de *S. mansoni* e *A. glabratus*. Segundo nosso conceito, tropismo é a soma de diversos fatôres: a enorme atividade da larva, a sua capacidade de rejeitar conchas vazias [4] ou as paredes de vidro da placa como soluções úteis, a sua habilidade em reconhecer a "informação química" que lhe é comunicada nas proximidades do hospedeiro intermediário. Atração não precisa ser infalível e pode ser exercida por uma série de estímulos parecidos; neste sentido a penetração de miracídios em caramujos em que será fagocitado e mesmo girinos [3] não nega a existência de tropismo.

As nossas experiências mostram ainda a grande freqüência com que larvas trazidas às imediações de caramujo conseguem a penetração ("deficit total) e aqui não concordamos com BARBOSA [3] quando diz: "Mesmo em moluscos muito suscetíveis, poucos são os miracídios que conseguem penetrar". Òbviamente não podemos garantir a bem sucedida penetração por parte da grande maioria dos miracídios; mas também não aceitamos a explicação de BARBOSA [3], que afirma perderem a atividade e caírem ao fundo do frasco após pouco tempo, porquanto a nossa série A, contrôle para as demais, mostra um deficit total de apenas 3,7 ± 2,5 larvas ao cabo dos trinta minutos.

As técnicas empregadas neste trabalho merecem aproveitamento em outras pesquisas semelhantes, tanto para comparação da especificidade no tropismo entre miracídios e organismos outros que o habitual hospedeiro intermediário, como na determinação da "avidez" dos miracídios para com caramujos bons ou maus hospedeiros.

SUMMARY

New observations on chemiotaxis between miracidia of S. mansoni *and* A. glabratus *snail.*

The present series of experiments was designed so as to extend the scope of a recent paper [4] and to determine if chemiotaxis between miracidia of *S. mansoni* and the snail *A. glabratus* was effective only in the immediate vicinity of the latter or could reach farther.

Miracidia and snail were put into communicating compartments of a Petri dish and migration of larvae as well as the number succeding in penetrating their intermediate host were determined under different experimental conditions. We have to conclude that the chance of penetration is proportional to the proximity of snail and larvae and that, therefore, no "attraction" is to be expected.

The high proportion of larvae accomplishing penetration argues against random meetings between miracidia and the intermediate host and, while no far-reaching tropism could be found, we have to confirm our past findings [4] that there is a definite chemiotaxis, effective only in the vicinity of the snail.

REFERÊNCIAS

1. DAHLBERG, G. — Statistical methods for medical and biological students. London, George Allen & Unwin, 1940.
2. BARBOSA, F. A. S. — Comunicação pessoal.
3. BARBOSA, F. A. S. — Alguns aspectos das relações hospedeiro-parasito entre as fases larvárias do trematódeo *Schistosoma mansoni* e o molusco *Australorbis glabratus*. Recife, 1959. Tese Fac. Med. Univ. Recife.
4. KLOETZEL, K. — Observações sôbre o tropismo do miracídio de *Schistosoma mansoni* pelo molusco *Australorbis glabratus*. Rev. brasil. Biol. **18**:223-232, 1958.
5. WRIGHT, C. A. — Host-location by trematode miracidia. Ann. trop. Med. & Parasitol. 53:288-292, 1959.

Recebido para publicação em 4 novembro 1960.

Rev. Inst. Med. trop. São Paulo
2(6):347-348, novembro-dezembro 1960

Nota Prévia

INFECÇÃO NATURAL DE *RATTUS RATTUS ALEXANDRINUS* POR *LEISHMANIA* (PROVÀVELMENTE *L. BRAZILIENSIS*) EM ZONA ENDÊMICA DE LEISHMANIOSE TEGUMENTAR DO ESTADO DO CEARÁ, BRASIL

Joaquim Eduardo de Alencar [1], Ernesto de Pinho Pessoa [2] e
Zilmar Ferreira Fontenele [3]

RESUMO

A cultura do sangue de roedores, capturados no município de Pacatuba, Estado do Ceará, onde existe um foco endêmico de leishmaniose tegumentar, revelou infecção de *Rattus rattus alexandrinus* por *Leishmania braziliensis*. Tal achado explicaria alguns fatos da epidemiologia da doença.

INTRODUÇÃO

Durante os trabalhos que vêm sendo por nós realizados sôbre a epidemiologia da leishmaniose tegumentar americana tivemos a ocasião de examinar 39 ratos selvagens das espécies *Nectomys squamipes*, *Zigodontomys pixuna*, *Cercomys cunicularis inermis* e *Peramys domesticus* e 153 ratos domésticos das espécies *Rattus rattus alexandrinus* e *Rattus rattus frugivorus*. Tais roedores foram capturados no município de Pacatuba, um foco de leishmaniose tegumentar endêmica, no Estado do Ceará. Empregamos, como método de exame, a colheita do sangue do coração e semeadura em meio N.N.N. de acôrdo com a técnica de Hertig, Fairchild & Johnson [1].

Todos os ratos examinados estavam aparentemente sãos. Foram obtidas culturas de leishmânias do sangue do coração de um dêles (*Rattus rattus alexandrinus*). A presença de um rato doméstico parasitado por leishmânia em região com doentes de leishmaniose tegumentar explicaria claramente certos fatos da epidemiologia da doença que até então nos pareciam obscuros. Assim, temos encontrado várias pessoas de uma família, parasitadas, vivendo isoladamente e em locais distantes de qualquer floresta ou mata. Mesmo crianças que não deixam o domicílio ou a zona peridomiciliar têm sido encontradas com úlceras leishmanióticas.

O isolamento de leishmânias de ratos domésticos viria ampliar o conhecimento da

Departamento Nacional de Endemias Rurais e Inst. de Med. Preventiva da Univ. do Ceará.
(1) Coordenador do Combate à Leishmaniose do DNERu e Diretor do Inst. Med. Preventiva.
(2) Epidemiologista do Combate à Leishmaniose.
(3) Assistente de Parasitologia da Fac. Med. Univ. do Ceará.

cadeia epidemiológica; muito provàvelmente os flebótomos se infectam em ratos domésticos, pois sabemos que êstes dípteros possuem curto raio de vôo, não ultrapassando, em geral, 20 a 30 metros.

É provável que o mesmo se dê em outras regiões do nosso país como casos de leishmaniose suburbana.

SUMMARY

Natural infection of Rattus rattus alexandrinus *with* Leishmania (*probably* L. braziliensis) *in an endemic area of cutaneous leishmaniasis, in Ceará, Brazil.*

Blood cultures of rodents from an endemic area of cutaneous leishmaniasis in the State of Ceará, Brazil, revealed a leishmanial infection in a domestic rat — *Rattus rattus alexandrinus* —, a fact which helps to explain the epidemiology of the disease in the region.

AGRADECIMENTO

Agradecemos ao Prof. Samuel Pessôa a sugestão para êsse estudo, uma vez que êle acredita que, em certas regiões, os roedores domésticos possam desempenhar papel importante como reservatórios da leishmânia.

REFERÊNCIAS

1. HERTIG, M.; FAIRCHILD, J. B. & JOHNSON, C. — Leishmaniasis transmission. Ann. Rep. Gorgas Memorial Lab. (1956):9-11, 1957.

Recebido para publicação em 1º dezembro 1960.

Livros recebidos

S. B. Pessôa — *Ensaios médico-sociais*. Rio de Janeiro, Editora Guanabara, 296 p., 1960.

Nesse volume, reuniu o Prof. Samuel Pessôa várias conferências e artigos publicados em diferentes revistas médicas e culturais do país.

Dentro da heterogeneidade de problemas abordados transparece na obra, entretanto, uma marcante unidade na maneira de encarar as questões e na preocupação constante de um humanismo científico, pouco comum na fase das superespecializações científicas de hoje em dia. Seja ao abordar um problema mais diretamente de natureza social, como a "Medicina Rural e Socialização da Medicina", seja em estudos como "Conceito Geográfico de Doenças Tropicais" ou mesmo na apresentação de estudos teóricos de Geografia Médica, é sempre frisante a preocupação humanística, na colocação dos problemas em função do interêsse público, na exaltação da importância da atividade científica, do estudo, do ensino, da pesquisa, na valorização dos trabalhadores científicos, principalmente os brasileiros, muitos dêles esquecidos.

O interêsse maior da obra, entretanto, é dado pelas numerosas informações, idéias e interpretações reunidas. Na primeira parte — "Introdução ao estudo da geografia médica" — o autor acresceu a um Curso de Geografia Médica por êle ministrado na Universidade de Minas Gerais, três conferências em que abordou problemas médico-sanitários do ponto de vista da Geografia Médica, que constituem material de grande interêsse metodológico além da atualidade de alguns problemas levantados, quais sejam os do povoamento de novas áreas geográficas do país.

Na segunda parte — "Educação Médica" — encontram-se cinco conferências sôbre problemas de Educação Sanitária, ensino e pesquisa nas Faculdades de Medicina e nas Universidades, bem como um pequeno artigo em que aborda o problema dos autores brasileiros de livros científicos.

Finalmente na terceira parte — "Saúde Pública" — ao lado de artigos de divulgação científica como sôbre "Acupuntura" e "Conseqüências médicas de explosões atômicas", o autor aborda problemas de saúde pública particularmente da zona rural do país, do Nordeste brasileiro e os problemas da saúde da criança que, pela indiscutível autoridade e experiência do autor, constituem material de estudo obrigatório para todos os interessados e preocupados com a Saúde Pública no Brasil, sejam êles médicos ou não.

L.H.P.S.

ÍNDICE DE AUTORES DO VOLUME 2

AUTHOR INDEX OF VOLUME 2

Abath, E. C. *vd.* COUTINHO-ABATH, E.
ALENCAR, J. E., 347
ALMEIDA, J. O. de, 204
AMATO *Neto,* V., 108, 247, 276
ARAGÃO, M. B., 183

BARRETO, M. P., 305
BATISTA, D., 281
BIAGI F., F., 37
BIER, O., 243
BORGES, M. A. G., 295
BRENER, Z., 71, 224, 269
BRITO, T. de, 17, 295

CAMPOS, R., 108, 276
CARNERI, I. de, 8
CASTRO, R. M., 235
CHAVES, E., 78, 163
COELHO, H. da S., 131
CONCEIÇÃO, J. A. N., 131
COPPI, G., 8
CORRÊA *Netto,* A., 17
Cossio, A. G. *vd.* GONZÁLES de COSSÍO, A.
COUTINHO-ABATH, E., 251
CUNHA, A. G., 183

DEL NEGRO, G., 140
DUARTE, G. G., 100

ELKIS, H., 108, 247

FALCÃO, E. C., 127
FARIA, J. L., 147
FAVA *Netto,* C., 247
FERNANDES, J. F., 147
FERREIRA, L. F., 112
FERREIRA, O. A., 90, 100
FISCHMAN, O., 230
FONTENELE, Z. F., 347
FORATTINI, O. P., 195
FREITAS, J. L. P. de, 90, 100

GONZÁLES de COSSÍO, A., 313
GOUVEIA, F. P., 131
GUSMÃO, H. H., 235

HADDAD, N., 100

IGLESIAS, J., 276

KLOETZEL, K., 341

LISBOA, A. C., 319
LONDERO, A. T., 230
LORIAN, V., 272

MACHADO, E. M., 131
MACHADO, G. R., 177
MACHADO, R., 29
MAGALHÃES *Fº,* A., 251
MARTUSCELLI Q., A., 37
MAURI, A. C., 5
MEIRA, D. A., 276
MEIRA, J. A., 108
MEIRELES, P. N., 177
MEMORIA, J. M. P., 171, 213, 218, 260, 265, 335
MONTEIRO, A. U., 121
MORAES, G. E. S., 147

NASCIMENTO *Fº,* O. B. do, 276
NAVEIRA, J. B., 112
NEVES *Fº,* F. de P., 131

OKUMURA, M., 17
OLIVEIRA, W, R., 281

Pedreira de Freitas, J. L. *vd.* FREITAS, J. L. P. de
PELLEGRINO, J., 171, 213, 218, 260, 265, 335
Pereira da Silva, L. H. *vd.* SILVA, L. H. P. da
PESSÔA, E. P., 347
PESSÔA, S. B., 348
PINOTTI, M., 183
PINZÓN, O., 37
PIRES, C. D. de A., 276
POPPER, M., 272
PRATA, A., 29

QUEIROZ, R. de, 108, 247

RABELLO, V. D., 281
REY, L., 1, 61, 183, 191, 291

SABBAGA, E., 235
SILVA, A. C., 17
SILVA, J. A. da, 131
SILVA, J. R. da, 112
SILVA, L. H. P. da, 17, 155, 348
SIQUEIRA, A. F., 41, 90, 204
SOLÉ-VERNIN, C., 54, 131

TEIXEIRA, R., 65
TRABULSI, L. R., 59

ULSON, C. M., 54, 131

VALLE, L. A. R. do, 235
Vernin, C. Solé *vd.* SOLÉ-VERNIN, C.

YABUTA, D., 140

ZUCCOLOTTO, M., 54

ÍNDICE DE ASSUNTOS DO VOLUME 2

SUBJECT INDEX OF VOLUME 2

Acromina *vd.* Estilomicina
Amebíase
  diagnóstico, 305
  profilaxia, 8
  terapêutica, 313
Ancilostomíase
  terapêutica, 276
Antibióticos
  Acromina *vd.* Estilomicina
  Demetilclortetraciclina, 140
  Estilomicina, 147, 155
  Estreptomicina, 5
  Puromicina *vd.* Etilomicina
Anti-helmínticos, 276
Arterite necrotizante, 17
Australorbis glabratus, 341

Baço
  Esquistossomose, 251
Biografias
  Carlos Chagas, 61
  Emílio Ribas, 1
  Gaspar Vianna, 191
  Henrique Beaurepaire Aragão, 291
  José Francisco da Silva Lima, 127
  Rocha Lima, 243

Calazar, 108
Chagas, Moléstia de *vd.* Tripanossomíase
Clorofenoxamida, 8
Cor pulmonale, 78, 163
Coração
  Esquistossomose, 78, 163

DDS *vd.* Diamino-difenil-sulfona
Demetilclortetraciclina, 140
Dermatose serpiginosa, 230
Diamino-difenil-sulfona, 5
Diagnóstico
  Hidatidose, 272
  Mansoneloses, 281
Dimetiladenina, 155
Ditiazanina, 37

Electrocardiografia, 177, 313
Epidemiologia
  Esquistossomose, 183
  Leishmaniose tegumentar, 347
  Triatomíneos, 90
Esquistossomose, 78
  epidemiologia, 183
  mansônica, 112, 163, 251
  — imunologia, 171, 213, 218, 260, 265, 335
  — terapêutica, 177, 224, 268
  terapêutica, 29
Estafilococcias, 131
Estilomicina, 147, 155
Estreptomicina, 5

Febres tifóidicas, 65
Flavobacterium meningosepticum King (1959), 54

Geografia médica
  Ceará
    Leishmaniose tegumentar, 347
  Pernambuco
    Esquistossomose, 183
  Rio Grande do Sul
    Dermatose serpiginosa, 230
  São Paulo
    Triatomíneos, 100

Hepatite, 295
Hidatidose
  diagnóstico, 272
Hidatidose pulmonar *vd.* Pulmões, Hidatidose

Laboratório
  técnicas, 121
Leishmaniose
  tegumentar, 195, 347
  terapêutica, 71
Lepra
  terapêutica, 5
Leptospiroses
  terapêutica, 140

Mansonella ozzardi, 281
Mansoneloses
  diagnóstico, 281
Meningite, 54
Moluscos, 183
  Australorbis glabratus, 341

Primaquina, 147
Pulmões
  Calazar, 108
  Hidatidose, 272
  Tuberculose *vd.* Tuberculose pulmonar
Puromicina *vd.* Estilomicina

Schistosoma mansoni
  biologia, 341

Toxoplasma gondii, 155
Toxoplasmose
  terapêutica, 155
Triatomíneos, 41, 90, 100
Tripanossomíase
  congênita, 319
  experimental, 17
  imunologia, 204
  terapêutica, 147
Trypanosoma cruzi, 147
Tuberculose pulmonar
  sorologia, 247

Viroses, 235

Weil, Moléstia de *vd.* Leptospiroses